



Facultad de Medicina Departamento de Cirugía



**Relación entre los niveles de creatinquinasa
plasmática postoperatoria y el deterioro de la
función renal tras cirugía de la fractura de
cadera**

Tesis Doctoral

Silvia Fernández Mulero

Madrid 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



Tesis Doctoral:

**Relación entre los niveles de creatinquinasa plasmática
postoperatoria y el deterioro de la función renal tras
cirugía de la fractura de cadera**

Memoria para optar al Grado de Doctor

Presentada por:

Silvia Fernández Mulero

Dirigida por:

Fernando Gilsanz Rodríguez

José Luís Aguilar Sánchez

Madrid 2017

Fernando Gilsanz Rodríguez

Catedrático de Anestesia-Reanimación, Departamento de Cirugía de la
Universidad Autónoma de Madrid

y

José Luís Aguilar Sánchez

Jefe del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del
Hospital Universitario Son Llàtzer

Certifican:

Que La Tesis Doctoral "Relación entre los niveles de creatinquinasa
plasmática postoperatoria y el deterioro de la función renal tras cirugía de la
fractura de cadera" presentada por la Doctorando Doña Silvia Fernández
Mulero ha sido realizada bajo nuestra dirección. Consideramos que reúne la
calidad científica y los requisitos para su defensa y lectura en la
fecha que se considere.

Madrid 7 de junio de 2017

Firmado: Fernando Gilsanz Rodríguez y José Luis Aguilar Sánchez

El pensamiento es la única cosa del universo de la que no se puede negar su existencia: negar es pensar.

José Ortega y Gasset

La medicina es una ciencia de la incertidumbre y un arte de la probabilidad

William Osler

La motivación es lo que te hace comenzar. El hábito es lo que te hace seguir.

Jim Rohn

A mi marido, Francisco, por su fe en mí y por apoyarme en cada proyecto a pesar de todo el tiempo robado.

A mi amiga, Raquel, cuya amistad, tesón e inspiración me han llevado a querer superarme cada día. No hay éxito sin esfuerzo.

A mi madre, Fina, por ser mi modelo para la felicidad y enseñarme que nadie puede confiar en ti si tú mismo no lo haces.

Agradecimientos

Al Profesor Dr. Fernando Gilsanz Rodríguez, codirector de esta tesis, por su confianza, implicación, dedicación y por la espléndida labor realizada en la supervisión de este trabajo. Gracias por ayudarme a culminarlo.

Al Dr. José Luís Aguilar Sánchez, codirector de esta tesis, por su apoyo desde el momento en que conoció este proyecto, su valiosa ayuda y dedicación al mismo. Gracias por animarme siempre a continuar.

Al Dr. Francisco Javier Yuste Echarren, por ser mi amigo, mi compañero en tiempos de mudanza, y mi editor en la sombra; por darme ánimos cuando todo pintaba mal. Sin tu ayuda y tu apoyo esta tesis no habría llegado a buen puerto.

Al Dr. Ignacio Pérez Blanquer por demostrarme que aún existen los humanistas y estimular siempre mi curiosidad con nuevos campos de conocimiento.

A la Dra. Maria Carnero González por su inestimable ayuda práctica y por no dejarme desfallecer.

A los enfermeros y auxiliares de la Unidad de Recuperación Post- Anestésica y las plantas de hospitalización del Hospital Universitari Son Llàtzer, por su ayuda siempre amable y desinteresada. Gracias a ellos mi trabajo ha sido posible, sin su colaboración esta tesis nunca habría visto la luz.

A los doctores Raquel Peláez Romero, Julio Belmonte Cuenca, Jimena Gabrielli, Bartolomé Lladó Ferrer y Gonzalo Barrantes, anestesiólogos, ortogeriatra y cirujano ortopédico del Hospital Universitario Són Llàtzer por su extraordinaria colaboración, su buena disposición y su apoyo constante en mi práctica clínica.

A mis compañeros del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Hospital Universitario Són Llàtzer por colaborar en la recogida de los datos de sus pacientes y responder a mis innumerables preguntas.

Al Profesor Dr. John Doyle por revisar el manuscrito en inglés, por su apoyo, su guía y comprensión.

A mis compañeros del Instituto de Anestesiología de Cleveland Clinic Abu Dhabi por su apoyo y comprensión gracias a la cual he podido disponer del tiempo para la redacción de esta tesis.

A Alfonso Leiva Rus por su inestimable colaboración en la realización de los análisis estadísticos más complejos y su consejo, siempre acertado.

A la Dra. Lola Martín Ríos por sembrar la semilla de la esperanza para esta tesis en Madrid.

Al Dr. Luís Enrique Muñoz Alameda que me condujo hasta la Dra. Martín Ríos y me enseñó los entresijos de los gestores de referencias bibliográficas.

A la Profesora Dra. Carmen Gomar Sancho por transmitirme el amor por la Anestesiología y enseñarme que en la vida hay pocos problemas pero muchos retos.

A la Profesora Dra. Neus Fàbregas Julià por ser mi modelo a seguir y encender en mi la llama de la pregunta más importante: ¿por qué?

Al Dr. Enrique Carrero Cardenal por mostrarme que lo innumerable se termina y por saber equilibrar el humor y la profesionalidad a partes iguales.

Al Dr. Pedro Santos Canónico por enseñarme a argumentar y quitarme el miedo a los documentos interminables.

A mi marido por su paciencia durante el largo tiempo que ha durado este trabajo, gracias por entenderlo todo, eres el mejor compañero de vida que podría soñar.

A mi padre y a mi madre, que me han hecho quien soy, gracias por transmitirme el valor del estudio y el crecimiento personal, sin perder las raíces por el camino.

A los pacientes que día a día confían en nosotros en momentos tan delicados.

A todos aquellos amigos que aún sin comprender bien el significado de este trabajo se han preocupado por mi durante todo este tiempo. A todos aquellos que de alguna manera han tenido algo que ver con la realización de esta tesis, gracias por todo.

Abstract

Title: Serial Serum Creatine Kinase Levels and Acute Kidney Injury after Hip Fracture Repair

Context: We present a prospective observational cohort study to evaluate and compare the incidence, risk factors and outcome of postoperative acute kidney injury (AKI) assessed according to the RIFLE and AKIN criteria amongst elderly patients who underwent hip fracture surgical repair and their postoperative serial levels of serum creatine kinase as a reflection of surgery-related rhabdomyolysis.

Objectives: the purpose of this study is to explore the potential myoglobin-induced AKI that may occur as a result of increased serum levels of myoglobin and creatine kinase released by the skeletal muscle injured during the surgical fracture repair. The vulnerable kidney function of this elderly and frequently morbid population, together with other known risk factors for AKI associated with the acute episode, like hypovolemia, anemia, and exposure to nephrotoxins, could make them more prone to myoglobin-induced AKI with lower levels of myoglobin itself and its surrogate creatine kinase.

Methods and materials: After IRB approval, patients were enrolled in the study once the informed consent for study participation was secured. Forty-nine consecutive hip fracture patients were recruited on admission when surgical treatment was planned, in a tertiary facility at Palma de Mallorca. Demographic data, comorbidities, active treatments, laboratory results including serum myoglobin (Mb), serum creatinine (Cr), and creatine kinase (CK) on admission and at different times in the postoperative period (immediately after surgery or 0, and at 12, 24 and 48 h hours); serum myoglobin (Mb) only on admission; perioperative vital signs, urine output, hemodynamics, blood transfusion, medication reconciliation and management, fluid therapy, exposure to nephrotoxins, complications (acute congestive heart failure, acute coronary syndrome, acute renal failure (ARF), chest or urinary infections, delirium, metabolic derangement, new onset arrhythmia and death) were collected. Patients were followed up until hospital discharge and the province EMR was consulted for death occurring during the 6 months after discharge. Baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated with the best Cr during admission. Postoperatively AKI was defined according to RIFLE and AKIN criteria. Additionally, clinical diagnosis of ARF coded in the discharge report was recorded as well. Then bivariate and multivariate analyses were performed using ordinal logistic regression for RIFLE, AKIN and logistic regression for

ARF against CK at 0, 12, 24 and 48 h hours from surgery. We adjusted the models using all known risk factors for AKI and all those who were statistically significant in the bivariate analysis. Instruments used were a data collection booklet and a structured interview form. SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL) and Stata 12 version (StataCorpLLC, Texas) were used for calculations.

Results: 20 patients (42.8%) developed AKI according to RIFLE criteria, 16 (36.2%) according to AKIN and 9 (18.4%) were diagnosed of ARF by their attending physician. Serum CK levels increased after hip fracture surgery compared to baseline. The highest values were found 24 and 48 h after the surgery. The average peak value was 244 IU/mL and the highest recorded value 1527 IU/mL. Risk factors for RIFLE-defined AKI were CK at 48 h [adjusted odds ratio (aOR) 1.02 IC95% 1.01-1.03], age (aOR 1.22 IC95% 1.01-1.48), preoperative transfusion of packed red blood cells (PRBC) (aOR 16-22 depending on the multivariate model, but with wide confidence intervals) and chronic therapy with statins (aOR 0.094 CI95% 0.01-0.97). An "ad hoc" cutting off point for the level of CK at 48 h was calculated using maximization of Receiver Operating Characteristic curve (ROC) area under the curve (AUC), and a serum level above 207 IU/mL was found to entail an aOR 102.23 (IC95% 3.54-294.67). Risk factors for AKIN-defined AKI were

age (aOR 1.3 IC95%1.066-1.586) and intraoperative arterial hypotension episode requiring bolus of vasopressors (aOR 8.051 CI95% 1.685-38.48). Risk factors for diagnosis of ARF were past medical history of diabetes mellitus (DM) (aOR 12.91 CI95% 1.637-101.83), and chronic kidney disease (CKD) (aOR 10.62 CI95% 1.14-98.53). Models for ARF were considered unstable due to the small number of positive cases. Inpatient mortality was 4/49 (8,16%), 30-day and 180-day mortality was 5/49 (10.2%) and 6/49 (12.2%) respectively. Although non-statistically significant a 22% vs 10% inpatient mortality rate were observed in the ARF and control group, respectively. Comparative mortality between AKI-criteria defined and control groups was not calculated because it was not possible to classify the two patients who died before surgery. "Post hoc" calculations on adequate sample size showed that the present research is underpowered.

Conclusions: an association between higher levels of serum CK 48 h after hip fracture surgical repair and a higher category in the RIFLE-defined AKI has been found. A cut off point of 207 IU/mL gives the maximum diagnostic accuracy, but given the limitations of the present study this has to be validated in future research. Other risk factors detected have been older age and preoperative PRBC transfusion. Pre-morbid statin-therapy is a protective

factor. Intraoperative significant arterial hypotension seems to be a risk factor together with age for AKIN-defined AKI.

Resumen

Título: Relación entre los niveles de creatinquinasa plasmática postoperatoria y el deterioro de la función renal tras cirugía de la fractura de cadera.

Introducción: presentamos un estudio prospectivo observacional de cohortes para evaluar y comparar la incidencia de lesión renal aguda (AKI por su acrónimo en inglés *Acute Kidney Injury*) postoperatoria, sus factores de riesgo y resultados. La AKI será evaluada utilizando los criterios diagnósticos RIFLE y AKIN en los pacientes mayores de 65 años ingresados para fijación quirúrgica de una fractura de cadera, durante las primeras 48 horas tras la intervención quirúrgica. A la vez se determinarán de manera seriada los niveles de creatinquinasa plasmática como reflejo de la rabdomiolisis quirúrgica.

Objetivos: el propósito del estudio es explorar la potencial AKI mioglobínica que puede ocurrir como resultado del incremento de los niveles de creatinquinasa y mioglobina plasmáticas que libera el músculo lesionado durante la intervención quirúrgica. El riñón de los pacientes sometidos a reparación de una fractura de cadera es especialmente

vulnerable debido a la avanzada edad y a las múltiples patologías crónicas, sumado a otros potenciales nefrotóxicos frecuentes en el episodio de hospitalización como la hipovolemia, la anemia y la exposición a fármacos. Todo lo anterior puede hacer que estos riñones sean más vulnerables a la AKI mioglobinúrica, con niveles de mioglobina y creatinquinasa menos elevados.

Material y métodos: Tras aprobación del Comité de Ética, los pacientes se incluyeron en el estudio de manera consecutiva una vez firmado el consentimiento informado. Se reclutaron 49 pacientes al ingreso para tratamiento quirúrgico de la fractura de cadera en un hospital terciario de Palma de Mallorca. Se recogieron datos demográficos, las patologías previas, tratamientos crónicos, y los resultados de laboratorio al ingreso y de forma seriada en el postoperatorio [mioglobina (Mb) sérica sólo al ingreso; creatinquinasa (CK), creatinina (Cr), hemograma, gasometría venosa y bioquímica básica al ingreso, en el postoperatorio inmediato y a las 48 horas; se añadieron determinaciones de CK y Cr a las 12 y 24 horas postoperatorias], constantes vitales perioperatorias, diuresis, la transfusión de hemoderivados, la continuación o interrupción de la medicación habitual, la fluidoterapia, la exposición a nefrotoxinas, las complicaciones (insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome coronario agudo, fracaso renal

agudo, infecciones respiratorias o urinarias, delirium, alteraciones metabólicas, arritmia de nueva aparición, accidente cerebrovascular y muerte). Los pacientes se siguieron hasta el alta hospitalaria y para el seguimiento hasta los 6 meses se consultó el sistema de historia clínica electrónica de la Comunidad, con la intención de detectar el potencial fallecimiento. El filtrado glomerular basal se estimó (FGe) usando la mejor cifra de creatinina obtenida en el ingreso. Se definió la aparición de AKI postoperatoria en las primeras 48 horas tras la intervención usando los criterios RIFLE y AKIN. Además, se recogió el diagnóstico al alta de insuficiencia renal aguda (IRA) definida por el equipo médico. Se realizó análisis bivariado y multivariado con regresión logística ordinal para la AKI definida con RIFLE y AKIN y regresión logística para la IRA frente a los niveles de CK en URPA, a las 12, 24, 48 horas de la intervención, la CK máxima y la CK media. Ajustamos los modelos máximos usando todas las factores de riesgo conocidos para la AKI y los que presentaron diferencias significativas en el análisis bivariado. Los instrumentos utilizados fueron un cuaderno de recogida de datos y una entrevista estructurada. Para los cálculos y análisis de datos se usaron SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL) y Stata versión 12 (StataCorpLLC, Texas).

Resultados: 20 pacientes (42,8%) desarrollaron AKI según los criterios RIFLE, 16 (36,2%) según los criterios AKIN y 9 (18,4%) fueron diagnosticados de IRA por su equipo médico. Los niveles de CK aumentan tras la cirugía de osteosíntesis de una fractura de cadera. El nivel de CK pico medio fue de 244 UI/mL y el pico máximo registrado fue de 1547 UI/mL. Los factores de riesgo identificados para la AKI según los criterios RIFLE fueron el nivel de CK a las 48 horas [odds ratio ajustada, en adelante ORA, 1,02 IC95% 1.01-1.03], la edad (ORA 1,22 IC95% 1,01-1,48), la transfusión preoperatoria de concentrados de hematíes (ORA entre 16 y 22 en función del análisis multivariante pero con IC95% amplios) y el tratamiento habitual con estatinas (ORA 0,094 IC95% 0,01-0,97). Se ha calculado “ad hoc” el nivel de CK a las 48 horas que maximiza el área bajo la curva de la curva ROC y nos da, por tanto, una mayor capacidad diagnóstica. Este punto de corte es 207 UI/mL que encontramos asociado a una ORA de 102,23 (IC95% 3,53-294,67). Los factores de riesgo identificados para la AKI definida según los criterios AKIN son diferentes: la edad (ORA 1,3 IC95% 1,066-1,586), el presentar un episodio de hipotensión intraoperatoria que requiera un bolo de vasopresores (ORA 8,051 IC95% 1,685-38,48). También los factores que hemos hallado que aumentan el riesgo de ser diagnosticado de IRA presentan importantes diferencias: el antecedente de diabetes mellitus (ORA 12,91 IC95% 1,631-101,83) y de enfermedad crónica renal (ORA 10,62

IC95% 1,14-98,53). Los modelos multivariantes para la IRA se han considerado poco estables debido al pequeño número de observaciones en la variable respuesta. La mortalidad durante el ingreso ha sido de 4/49 (8,16%), a los 30 y 180 días de 5/49 (10,2%) y 6/49 (12,2%) respectivamente. Aunque la diferencia no alcanza la significación estadística la mortalidad hospitalaria en el grupo diagnosticado de IRA es del 22% frente al 10% del grupo sano. No ha sido comparar la mortalidad en el grupo con y son AKI puesto que no hemos podido clasificar al 50% de las muertes hospitalarias al producirse antes de la intervención quirúrgica. Una vez realizados los cálculos de la muestra necesaria para realizar la comparación propuesta (una vez conocida la tasa de expuestos y no expuestos y la tasa de enfermos entre los no expuestos) concluimos que el tamaño muestral de nuestro trabajo hace que nuestro estudio no tenga suficiente potencia.

Conclusiones: hemos encontrado un aumento de riesgo de AKI definido según el criterio RIFLE conforme aumenta el nivel de CK a las 48 horas de una osteosíntesis de fractura de cadera en pacientes ancianos. Proponemos el punto de corte de 207 UI/mL como el que da una mayor precisión diagnóstica con los datos de nuestro estudio, pero dadas las limitaciones del mismo este extremo debe ser confirmado en futuros trabajos. Se han hallado otros factores de riesgo de AKI definida según la escala RIFLE como

la edad y la transfusión de concentrados de hematíes en el preoperatorio, en cambio la toma crónica de estatinas ha resultado ser un factor protector. El riesgo de AKI definida según los criterios AKIN aumenta con la edad y con la presencia de hipotensión intraoperatoria significativa.

SUMMARY IN ENGLISH

Title: Serial Serum Creatine Kinase Levels and Acute Kidney Injury after Hip Fracture Repair

Introduction: Femur neck fracture, also known as hip fracture, is a prevalent disease with significant morbidity and mortality. The incidence is expected to rise, both in Spain and Europe. At present, in-hospital mortality is on average 5% and length of stay is 16 days, with significant variation amongst European countries. Typically, patients are elderly and present with multiple comorbidities, a long list of medications and frailty syndrome (1). Around 50% of previously independent patients will have some sort of disability after the acute episode, and will frequently need to be discharged to a nursing home (2). Mortality is as high as 13.3% at 30 days in European series even after the implementation of perioperative multimodal protocols (3).

Several factors are involved in this phenomenon, and several tools have been proposed to assess the perioperative risk such as the American Society of Anesthesiologist Physical Status (ASA-PS) (4), the orthopedic version of the Physiological and Operative Severity Score for enumeration of Morbidity

and Mortality (POSSUM) (5), the Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (6), the New Mobility Score (NMS) (7) and the Nottingham score (8), to name a few.

Table 1. New Mobility Score

Mobility	Without assistance	Some assistance	Somebody has to assist	No way
Able to move around the house	3	2	1	0
Able to go out of the house	3	2	1	0
Able to do some shopping in his/her own	3	2	1	0

A clear determinant of perioperative outcome in this setting is hemodynamics appropriate management and several studies have addressed different goal-directed intravascular volume optimization strategies (9-11) . Some resulted in decreased morbidity and length of stay, whereas others did not find any difference (12). Price et al conducted a meta-analysis where a length of stay reduction was observed but with an unclear effect on other patient-centered outcomes (13).

Interestingly, acute kidney injury (AKI) has a high incidence in this set of patients compared with the general surgical population, with incidences ranging between 16 to 24%, using the new consensus criteria for AKI definition AKIN, RIFLE or KDIGO (14,15). Some of the risk factors identified with the occurrence of AKI after femur neck fracture repair are male sex,

vascular disease, arterial hypertension, chronic kidney disease and pre morbid use of nephrotoxic drugs (15).

AKI is associated with an increase in mortality regardless of the severity. Actually, the initial study by Chertow et al, found that an increase of only 0.3 mg/dL in serum creatine increased mortality (16).

Several scoring systems have been developed during the last decade in order to establish a common conceptual frame for AKI definition and severity. The RIFLE (17) system was the first, then AKIN criteria (18-20) appeared as a modification and others are being evaluated more recently as the KDIGO (21) or CKD-EPI. A striking number of biomarkers have been considered as well, but their roles are still being debated (22).

The role of myoglobin in the pathophysiology of rhabdomyolysis (RBM) induced AKI has recently been confirmed (23). Several studies have assessed the benefits of using serum creatine kinase (CK) or myoglobin (Mb) determinations to predict the risk of AKI in the setting of suspected RBM, but it seems to be context dependent, with CK levels being quite a good predictor if the RBM is of traumatic origin (24-27) .

There are some studies showing that the risk of AKI increases after cardiac surgery when serum myoglobin is above 400 ng/ml or above 500 ng/mL in the Emergency Department (multiple causes) (28,29). However, there is no defined level of CK or myoglobin that is clearly related to an increased risk

of myoglobinuric-AKI, neither generally after non-cardiac surgery nor specifically after a long bone fracture repair, in particular. Therefore, we hypothesized that mild increases in postoperative CK/Mb may have a role in AKI observed after femur neck fracture repair given the context of frail kidney function related to age, comorbidities (like diabetes mellitus and hypertension), chronic therapy with ACE-I, ARB and/or diuretics and the acute insult of anemia, hypovolemia, hypotension and other nephrotoxins that may make the kidneys more vulnerable to the deleterious effect of the abovementioned muscular proteins.

We present a prospective observational cohort study to evaluate and compare the incidence, risk factors and outcome of postoperative acute kidney injury (AKI) assessed according to the RIFLE and AKIN criteria amongst elderly patients who underwent hip fracture surgical repair and their postoperative serial levels of serum creatine kinase as a reflection of surgery-related rhabdomyolysis.

Objectives: the purpose of this study is to explore the potential myoglobinuric-AKI that may occur as a result of increased serum levels of myoglobin and creatine kinase released by the skeletal muscle injured during surgical fracture repair. The vulnerable kidney function of this elderly and frequently morbid population, together with other known risk factors for

AKI associated with the acute episode, such as hypovolemia, anemia, and exposure to nephrotoxins, could make them more prone to myoglobinuric-AKI with lower levels of serum myoglobin and or creatine kinase.

Methods and materials: After IRB approval, patients were enrolled in the study once informed consent for study participation was secured. Forty-nine consecutive hip fracture patients were recruited on admission, when surgical treatment was planned, in a tertiary facility in Palma de Mallorca. Demographic data, comorbidities, active treatments, laboratory results including serum myoglobin (Mb), serum creatinine (Cr), and creatine kinase (CK) on admission and at different times within the postoperative period (immediately after surgery or 0, and at 12, 24 and 48 h hours); serum myoglobin (Mb) only on admission; perioperative vital signs, urine output, hemodynamics, blood transfusion, medication reconciliation and management, fluid therapy, exposure to nephrotoxins, complications (acute congestive heart failure, acute coronary syndrome, acute renal failure (ARF), chest or urinary infections, delirium, metabolic derangement, new onset arrhythmia and death) were collected. Patients were followed up until hospital discharge and the regional electronic medical record was consulted for death occurring during the 6 months after discharge. Baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated with the best Cr during

admission. Postoperatively AKI was defined according to RIFLE and AKIN criteria. Additionally, clinical diagnosis of ARF coded in the discharge report was recorded as well. Then bivariate and multivariate analyses were performed using ordinal logistic regression for RIFLE, AKIN and logistic regression for ARF against CK at 0, 12, 24 and 48 h hours from surgery. We adjusted the models using all known risk factors for AKI and all those who where statistically significant in the bivariate analysis. Instruments used where a data collection booklet and a structured interview form. SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL) and Stata 12 version (StataCorpLLC, Texas) were used for calculations.

Results: 20 patients (42.8%) developed AKI according to RIFLE criteria, 16 (36.2%) according to AKIN and 9 (18.4%) were diagnosed with ARF by their attending physician. Serum CK levels increased after hip fracture surgery compared to baseline. The highest values were found 24 and 48 h after surgery. The average peak value was 244 IU/mL and the highest recorded value 1527 IU/mL. Risk factors for RIFLE-defined AKI were CK at 48 h [adjusted odds ratio (aOR) 1.02 IC95% 1.01-1.03], age (aOR 1.22 IC95% 1.01-1.48), preoperative transfusion of packed red blood cells (PRBC) (aOR 16-22 depending on the multivariate model, but with wide confidence intervals) and chronic statin therapy (aOR 0.094 CI95% 0.01-0.97). An “ad

hoc" cutting off point for the level of CK at 48 h was calculated using maximization of Receiver Operating Characteristic curve (ROC) area under the curve (AUC), and a serum level above 207 IU/mL was found to entail an aOR 102.23 (IC95% 3.54-294.67). Risk factors for AKIN-defined AKI were age (aOR 1.3 IC95%1.066-1.586) and the presence of intraoperative arterial hypotension episode requiring bolus of vasopressors (aOR 8.051 CI95% 1.685-38.48). Risk factors for diagnosis of ARF were past medical history of diabetes mellitus (DM) (aOR 12.91 CI95% 1.637-101.83) and chronic kidney disease (CKD) (aOR 10.62 CI95% 1.14-98.53). Models for ARF were considered unstable due to the small number of positive cases. Inpatient mortality was 4/49 (8,16%), 30-day and 180-day mortality was 5/49 (10.2%) and 6/49 (12.2%) respectively. Although non-statistically significant, a 22% vs 10% inpatient mortality were observed in the ARF and control group, respectively. We could not calculate mortality in the AKI and control groups, because it was not possible to classify the two patients who died before surgery. "Post hoc" calculations on proper sample sizing, according to a case-control design, showed that the present study is underpowered.

AKI and non-AKI groups were comparable with the exception of age, which was significantly older in the AKIN-defined AKI group. ARF and non-ARF groups were comparable with the exception of a higher incidence of DM and ERC in the ARF group. In the multivariate analysis age, sex, ACE-I/ARB

uninterrupted treatment, preop PRBC transfusion and significant intraoperative hypotension were all tested.

Figure 1. CK distribution in AKI and non-AKI groups using RIFLE criteria

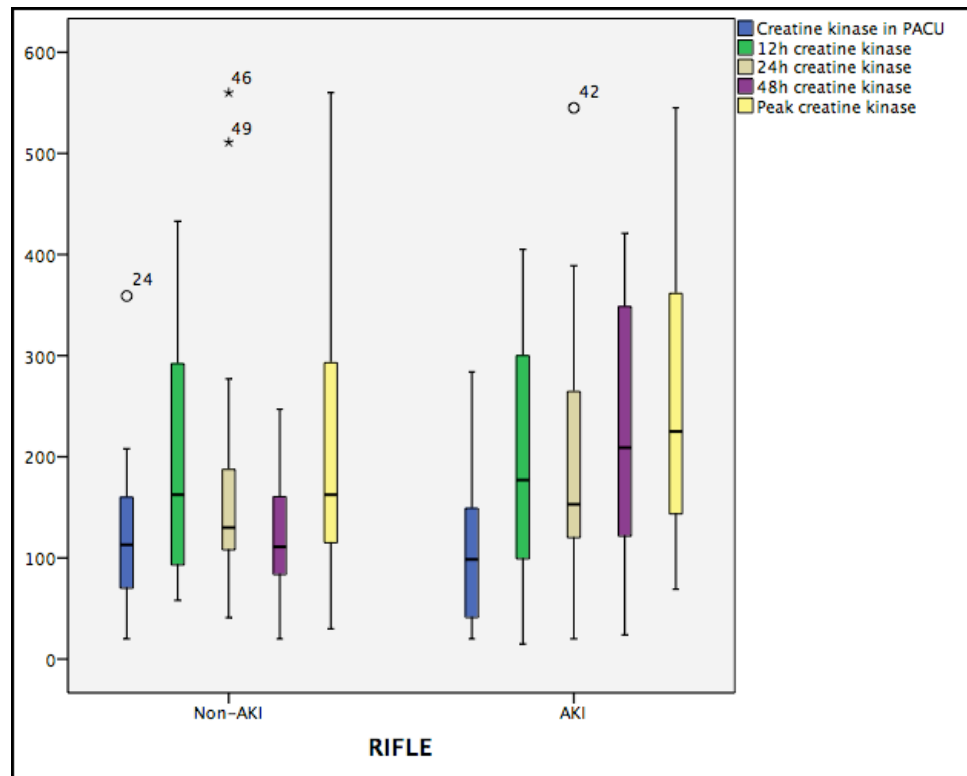


Table 3. Multivariate analysis. Adjusted odds ratio for different predictors of RIFLE-defined AKI

RIFLE	aOR	Standard error	z	P> z	Confidence Interval 95%	
CK 48 h	1,018	0,006	2,81	0,005	1,005	1,030
Sex	2,612	3,676	0,69	0,493	0,167	41,031
Age	1,217	0,120	1,99	0,047	1,002	1,476
Statins	0,094	0,112	-1,98	0,047	0,009	0,972
Preop PRBC transfusion	11,616	20,737	1,37	0,170	0,351	384,278

aOR: adjusted odds ratio, CK 48 h: serum creatine kinase 48h hours after surgery; Preop: preoperative; z: value of the statistics; P>|z|: p level of the statistics, statistic significance.

Figure 2. Receiver Operating Curve for the regression model CK 48 h – RIFLE-defined AKI.

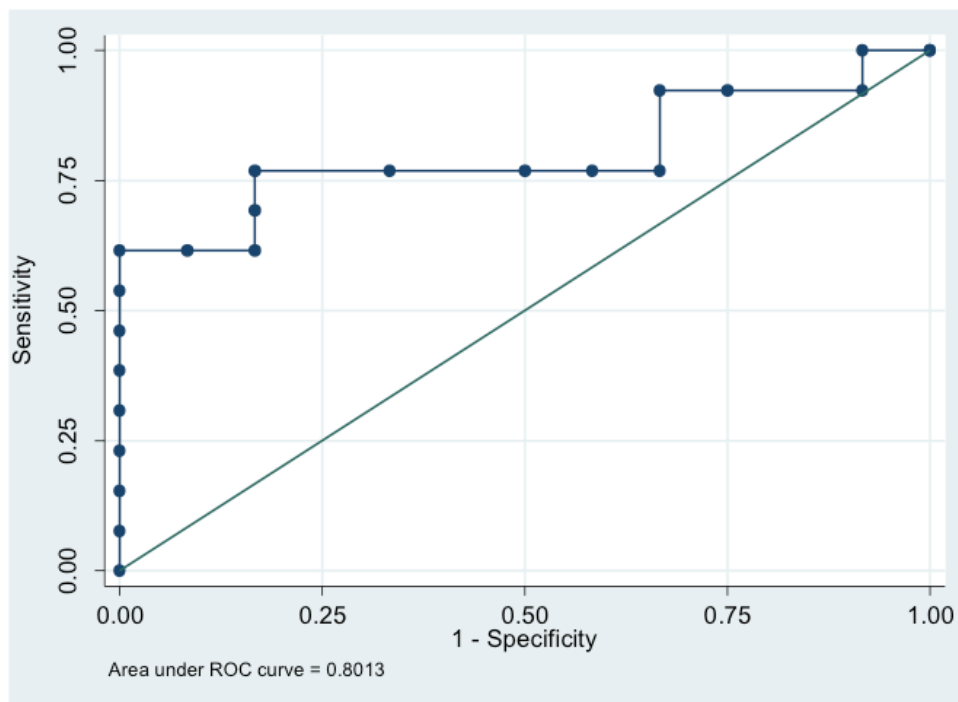


Figure 2. CK distribution in AKI and non-AKI groups using AKIN criteria

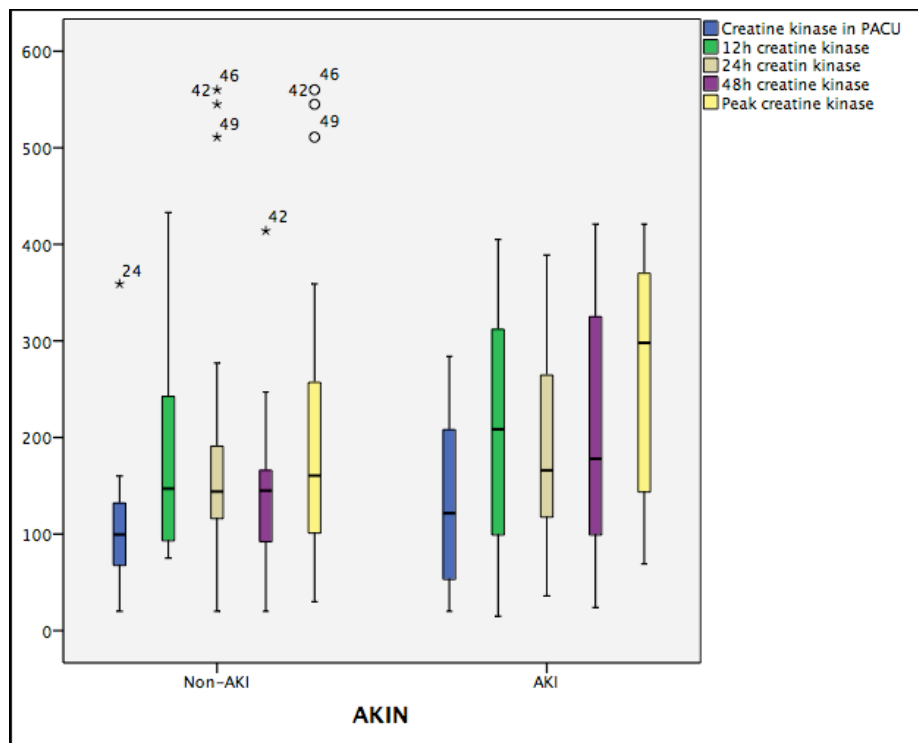
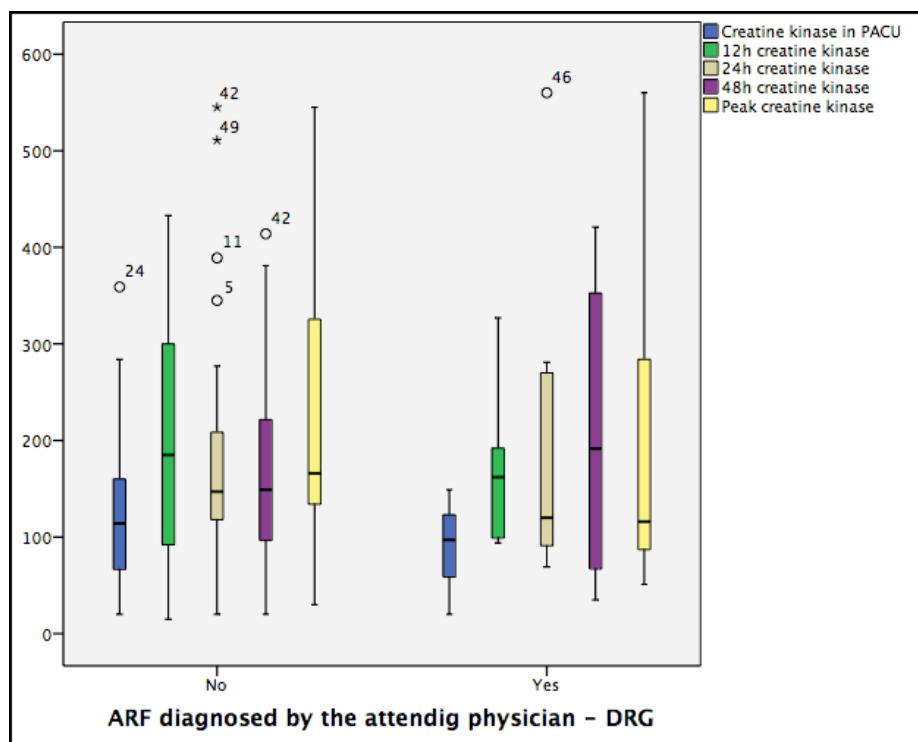


Figure 3. CK distribution in ARF and non-ARF groups using coded discharge diagnosis.



Discussion: an association between higher levels of serum CK 48 h after hip fracture surgical repair and a higher category in the RIFLE-defined AKI has been found. A cut off point of 207 IU/mL gives the maximum diagnostic accuracy, but given the limitations of the present study this has to be validated in future research. The main limitation has been the small sample size. None of the other serial CK measurements has shown any significant association with the risk of RIFLE-defined AKI.

Other risk factors detected include advanced age and preoperative PRBC transfusion. Pre-morbid statin-therapy represents a protective factor.

Significant intraoperative arterial hypotension seems to be a risk factor together with age for AKIN-defined AKI, but no significant association has been found with postoperative CK levels, other than with the 48h measurement but even this last does not reach statistical significance ($p=0.055$).

Similarly to other studies we obtained slightly different results with the two criteria, and even found completely different risks factors when we analyzed the risk of ARF defined by the attending team (30,31) .

The CK kinetics we observed is comparable to the results of Kumbahre et al. They explored CK kinetics with a semi-experimental model of muscle injury during spinal surgery and found that there is weak correlation between peak CK and the amount of muscle injury (24). Recently a meta-analysis by Safari

et al shows evidence that CK levels correlate well with the risk of myoglobinuric-AKI when the RBM is of traumatic origin. This allows us to postulate that the muscle damage produced by surgery may follow an analogous pathophysiology, therefore supporting the use of serum CK to predict myoglobinuric-AKI after surgery (26).

RIFLE-defined AKI incidence is significantly higher than the published data (42.8% vs 24.4%) (14). This can be explained by the fact that we chose to estimate the baseline serum creatinine with the best value obtained during admission, although a similar approach was taken by Bennet et al (15). The incidence of AKIN-defined AKI is similar to the data obtained in other studies (32-34).

We have found a significant increased risk of AKIN-defined AKI if a preoperative transfusion was administered, but no effect when we analyzed transfusion during or after surgery. Hong et al found that after femur neck fracture repair the volume of PRBC received was associated with and increased risk of AKI (aOR 1.12 CI95% 1.02-1.23 p=0.027), regardless of the when the transfusion occurred.

Our findings with regards to the effect of ACEI and ARB on kidney function are contradictory and non-significant. A large observational study on 65000 patients undergoing non-cardiac surgery showed that a combined treatment with ACEI/ARB and diuretics was associated with intraoperative arterial

hypotension, but there was no link with myocardial infarction or AKI (35). Another study found that taking ACEI/ARB within 10 hours prior to surgery increases the risk of moderate arterial hypotension (ORa 1.74). No link was found with severe hypotension or the need for vasopressor drugs (36). It is still not clear whether it causes any deleterious effect on kidney function; furthermore, this might be influenced by other factors such as combined cardiovascular medications or the anesthesia technique.

No effect of the surgical delay on the incidence of AKI has been observed, but this can be explained by the fact that the average delay was only 48 hours. A systematic review published in 2015 concludes there is no substantial deleterious effect on delaying the surgery less than 72 hours (37).

Forty percent of patients in our group suffered a significant episode of intraoperative arterial hypotension, and in the multivariate analysis this increased the risk of AKIN-induced AKI. This finding is similar to the results observed in the Anesthesia Sprint Audit of Practice (ASAP) in the NHS. This audit found an association between mean arterial pressure of less than 60 mmHg during surgery and 30-day mortality ($p=0.0039$) (38,39) .

Although we haven't encountered any difference in renal outcomes and the anesthesia type, the ASAP found that a combination of spinal anesthesia with no more than 10 mg of hyperbaric bupivacaine (0.5% and only

combined with intrathecal fentanyl) and a femoral nerve or fascia lata regional block minimized the episodes of intraoperative arterial hypotension.

No kidney-related side effect has been observed in our study in the patient group who received hydroxyethylstarch (HES) (6%, 0.4, Voluven ®), but a growing body of evidence during the last decade has been built around the risks of AKI associated with any type of HES. Although no study has specifically addressed the subgroup of femur neck fracture patients, the last Cochrane review states that any type of HES increases the risk of AKI in surgical and critical patients (40).

30-day mortality rate in our group was 10.2%. Inpatient mortality was different for those with diagnosed ARF and the control group (22% vs 10%). Fifty percent of the inpatient deaths occurred before surgery, therefore we were not able to use RIFLE or AKIN criteria, and subsequently the mortality for AKI and non-AKI groups was not calculated.

There are some limitations in our study. First of all it is observational in design. Second, initially there was no data about the creatine kinase distribution after femur neck fracture repair or a given level of CK that increased the risk of AKI in this setting, so the sample size was determined to estimate the prevalence of AKI (increase of serum creatinine of at least 0.3 mg/dL). Once we had the results of our study we calculated the sample

size again resulting in 29 for the exposed group (CK48h more than 207 UI/mL) and 52 in the non-exposed. Third, we haven't used the urine output criteria for any of the diagnostic criteria, because we suspected a significant degree of hypovolemia on the second postoperative day that could artifact the classification. Fourth, there is only a moderate correlation between peak CK level and the risk of myoglobinuric-AKI; there is some evidence of a better correlation with myoglobin, so likely a study using myoglobin will be more sensitive in order to find a significant association. Five, all the diagnostic criteria we used (RIFLE, AKIN) have limitations; so perhaps using biomarkers will make the outcome measurement more accurate.

Nevertheless, our study presents an innovative idea, and a new field for research, as well as an opportunity for improvement in this group of patients who are exposed to significant morbidity and mortality.

Conclusions: an association between higher levels of serum CK 48 h after hip fracture surgical repair and a higher category in the RIFLE-defined AKI has been found. A cut off point of 207 IU/mL gives the maximum diagnostic accuracy, but given the limitations of the present study this has to be validated in future research. Other risk factors detected have been advanced age and preoperative PRBC transfusion. Pre-morbid statin-therapy behaves as a protective factor. Intraoperative significant arterial hypotension seems

to be a risk factor together with age for AKIN-defined AKI. More properly powered studies are needed to validate these results.

Abreviaturas

2LSN dos veces el límite superior de

la normalidad

ADQI Acute Dialysis Qualitative

Initiative

AINE Antiinflamatorios no

esteroides

AKI *Acute Kidney Injury*

AKIN *Acute Kidney Injury Network*

ALT/GPT alanino-

aminotransferasa/transaminasa

glutámico-pirúvica

ARAI Antagonistas del receptor de la

angiotensina II

AST/GOT aspartato-

aminotransferasa/transaminasa

glutámico-oxalacética

ASA-PS *American Society of*

Anesthesiologist's Physical Status

AUC *Area under the curve*

CEIC-IC Comité Ético de

Investigación Clínica de les Illes

Balears

CK creatinquinasa plasmática

Cr Creatinina plasmática

CRD cuaderno de recogida de datos

DHS *Dynamic Hip Screw* Tornillo

Dinámico de Cadera

DM Diabetes Mellitus

ECA Ensayos clínicos aleatorizados

ECV enfermedad cerebrovascular

EFNa Excreción fraccional de sodio

EMA European Medicines Agency/

Agencia Europea del Medicamento

EPG Enfermedad pulmonar grave

EPM Enfermedad pulmonar

moderada

EPOC Enfermedad pulmonar

obstructiva crónica

ERC Enfermedad renal crónica

ERO2 Extracción del oxígeno en los

tejidos

FC Fractura de cadera

FCmax Frecuencia cardiaca máxima

FCmin Frecuencia cardiaca mínima

FG Filtrado glomerular

FGc Filtrado glomerular calculado	JAMA <i>Journal of the American</i>
FGe Filtrado glomerular estimado	<i>Medical Association</i>
FPF Fractura proximal de femur	KCN Cianuro potásico
GST glutatión transferasa	KDIGO <i>Kidney Disease: Improving</i>
H+ Hidrogenión	<i>Global Outcomes</i>
Hb Hemoglobina	KIM-1 <i>Kidney Injury Molecule 1</i>
HCE Historia clínica electrónica	Leu Recuento leucocitario
HEA Hidroxietilalmidón	LDH lactato deshidrogenasa
IC95% intervalo de confianza del 95%	LFABP proteína de unión de ácidos
ICC insuficiencia cardiaca congestiva	grasos hepáticos
ICD-9 <i>International Classification of</i>	LSN límite superior de la normalidad
<i>Disease 9th Edition</i>	Mb Mioglobina
IECA Inhibidores de la enzima	MDRD-4 <i>Modification of Diet in Renal</i>
convertidora de la angiotensina	<i>Disease</i>
IFR Índice de fallo renal	Me(RI) Mediana y Rango
IGFBP7 o <i>insulin-like growth factor-</i>	intercuartílico
<i>binding protein 7</i>	mL mililitro
IL-6 interleuquina 6	microL microlitro
IL-8 interleuquina 8	mmol/L milimol por litro
IL-18 interleuquina 18	NAD+ Nicotinamida Adenina
IMC Índice de masa corporal	Dinucleótido
IRA insuficiencia renal aguda	NADH+ Nicotinamida Adenina
	Dinucleótido Reducida

NAG N-acetil-glucosaminidasa	PFN/TFN <i>Proximal Femoral Nail</i>
nm nanómetro	<i>System/Titanium Throcanteric</i>
ng nanogramo	<i>Fixation Nail System</i>
NGAL gelatinasa asociada con lipocalina del neutrófilo o <i>neutrophil</i> <i>gelatinase-associated lipocaline</i>	PM peso molecular
NICE <i>National Health and Clinical</i> <i>Excellence</i>	Plaq Recuento plaquetar
NMS <i>New Mobility Score</i>	POSSUM <i>Physiological and Operative</i> <i>Severity Score for enUmeration of</i> <i>Mortality and morbidity</i>
NTA necrosis tubular aguda	PVC Presión venosa central
NUS nitrógeno ureico sanguíneo	RCRI <i>Revised Cardiac Risk Index</i>
NUU nitrógeno ureico urinario	RIFLE Acrónimo de <i>Risk, Injury,</i> <i>Failure, Loss, End stage</i>
OR <i>odds ratio</i> o razón de probabilidad	ROC <i>Receiving operating curve</i>
ORA <i>odds ratio</i> ajustada	ScvO2 Saturación venosa mixta
PAM Presión arterial media	seg segundo/s
PAS Presión arterial sistólica	PAS presión arterial sistólica
pCO2 Presión parcial de dióxido de carbono	PAD presión arterial diastólica
PCP Presión enclavada capilar pulmonar	TFN/PFN <i>Titanium Throcanteric</i> <i>Fixation Nail System/Proximal</i> <i>Femoral Nail System</i>
	TIMP-2 <i>tissue inhibitor of</i> <i>metalloproteinases-7</i>
	TP Tiempo de protrombina

TRR terapia de reemplazo o
sustitución renal
TTPA Tiempo de tromboplastina
parcial activada
TVP Trombosis venosa profunda
U/UI Unidades/Unidades
Internacionales

U de M-W test U de Mann-Whitney
 $\mu\text{mol/L}$ micromol por litro
URPA Unidad de Recuperación Post-
Anestésica
US-FDA *United States Food and
Drugs Administration*
X(DE) Media y desviación estándar

Agradecimientos	11
Abstract	15
Resumen	20
SUMMARY IN ENGLISH	27
Abreviaturas	44
1.INTRODUCCIÓN	53
1. INTRODUCCIÓN	54
1.1. Epidemiología de la fractura de cadera	54
1.2. Morbimortalidad en el perioperatorio de la fractura de cadera	56
1.3. Morbilidad renal y mortalidad relacionada	63
1.4. Deterioro de la función renal relacionada con la rabdomiolisis	76
1.5. Rabdomiolisis postoperatoria	79
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	81
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	82
3. OBJETIVOS	86
4. MATERIAL Y MÉTODOS	88
4. MATERIAL Y MÉTODOS	89
4.1. Tipo de estudio	89
4.2. Lugar del estudio	89
4.3. Periodo del estudio	89
4.4. Población de estudio	89
4.5. Variables	92
4.6. Entrevista verbal dirigida y estructurada	108
4.7. Recogida y registro de los datos	109
4.8. Fuentes de información	109
4.9. Tamaño de la muestra	111

4.10. Análisis estadístico	112
4.11. Aspectos éticos y legales. Protección de los sujetos participantes	114
5. RESULTADOS	116
5. <i>Resultados</i>	117
5.1. Estadística descriptiva	117
5.2. Análisis bivariante	146
5.3. Análisis de mortalidad	172
5.4. Análisis multivariante	176
6. DISCUSIÓN	191
6. DISCUSIÓN	192
6.1. Efecto de los niveles de creatinquinasa plasmática postoperatoria en la función renal.	192
6.2. Sistemas de diagnóstico, estadificación y pronóstico de la AKI	194
6.3. Correlación de los niveles de creatinquinasa sérica y el deterioro de la función renal.	200
6.4. Niveles de mioglobina plasmática al ingreso.	203
6.5. Creatinquinasa plasmática al ingreso.	206
6.6. Comparabilidad de los grupos con y sin AKI	206
6.7. Incidencia de AKI.	208
6.8. Efecto de la transfusión preoperatoria de concentrados de hematíes en la función renal.	210
6.9. Efecto de los antecedentes médicos sobre el riesgo de deterioro de la función renal	212
6.10. Efecto de la toma de estatinas sobre la función renal.	215
6.11. Efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II	216

6.12. Efecto de los Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la función renal.	218
6.13. Efecto del retraso en la llegada al hospital y retraso quirúrgico en la función renal.	223
6.14. Efecto de la hipotensión arterial intraoperatoria sobre la función renal	224
6.15. Efecto de la técnica anestésica sobre la función renal	225
6.16. Efecto de los hidroxietilalmidones sobre la función renal	227
6.17. Mortalidad	233
6.18. Duración de la estancia según el deterioro de la función renal.	234
6.19. La mortalidad predicha por la escala POSSUM ortopédica presenta un buen acuerdo con la mortalidad observada.	235
6.20. Limitaciones	235
6.21. Aportaciones	238
7. CONCLUSIONES	239
7. Conclusiones	240
7.1. Principales	240
7.2. Secundarios	241
8. CONCLUSIONS	244
8. Conclusions	245
8.1. Main	245
8.2. Additional	245
9. ANEXOS	249
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	354

1.INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología de la fractura de cadera

La fractura proximal de fémur (FPF), también llamada fractura de cadera (FC), es una patología prevalente con complicaciones significativas. Según la revisión realizada por J Ortiz en España en 2002 el 89% de las FC corresponden a mayores de 64 años, con una edad media de 82 años (78% mujeres). La estancia media hospitalaria es de 16 días y la mortalidad hospitalaria del 5%. A nivel europeo, la mortalidad más alta se da en Hungría con un 11,7 y un 34,8% a los 30 días y al año y la más baja en Italia con un 4 y 19,7% respectivamente (41). La estancia hospitalaria en Europa está en el rango de 9,8 días (Noruega) y 18,9 días (Italia). La incidencia global en España es de 517 casos por 100.000 ancianos y año (270 casos/100.000 varones y 695/100.000 mujeres). La mortalidad hospitalaria es el doble en varones que en mujeres (8,1% y 4,2% respectivamente), aumenta exponencialmente con la edad, y es mayor en invierno. Los más ancianos, los varones, los que se fracturan en invierno y los que no habitan en las Comunidades del Mediterráneo y Canarias tienen más probabilidades

de fallecer en el hospital tras una FC (1). Los pacientes que sufren una FC tienen una reducción de la esperanza de vida del 25% comparada con los que no han sufrido una FC. (42)

Los pacientes que sufren una fractura de cadera suelen presentar también múltiples comorbilidades que incluyen deterioro de la función renal, hepática, diabetes mellitus, demencia, delirio, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, polifarmacia y fragilidad (41).

La fragilidad va más allá del número de comorbilidades que presenta un paciente y se ha definido como un estado de vulnerabilidad debido a una insuficiente capacidad de recuperar la homeostasis tras un evento estresante, que aumenta la probabilidad de resultados adversos como caídas, delirio e incapacidad física. El estado de fragilidad se desarrolla como consecuencia del deterioro asociado a la edad de diferentes sistemas fisiológicos, que conjuntamente producen un estado vulnerable a empeoramientos súbitos del estado de salud del paciente desencadenados por circunstancias estresantes menores (43). Aunque existe una cierta superposición entre fragilidad, comorbilidad e incapacidad, son entidades diferenciadas. La fragilidad es frecuente en los pacientes mayores con FC y se asocia con una estancia hospitalaria prolongada y un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias (42). También se ha demostrado su capacidad de predecir la mortalidad postoperatoria, las complicaciones y

una estancia hospitalaria prolongada en la población quirúrgica en general. La herramienta ideal para medir la fragilidad es probablemente específica del contexto en que se aplique, pero este particular es aún tema de debate en 2016 (44). Lo anterior puede explicar parcialmente porqué los pacientes frágiles son frecuentemente pasados por alto o insuficientemente evaluados (45).

Un 50% de los pacientes independientes antes de la fractura de cadera son incapaces de recuperar de forma completa la funcionalidad, se enfrentan a la incapacidad y con frecuencia a la institucionalización. Teniendo en cuenta las graves consecuencias que ocasiona, es vital detectar, estratificar precozmente y tratar de forma adecuada a los pacientes con fractura de cadera (2).

1.2. Morbimortalidad en el perioperatorio de la fractura de cadera

La mortalidad perioperatoria de la FC es elevada en las series europeas, también lo es la mortalidad a los 30 días, con un exceso del 10% respecto a los pacientes sin FC, y la mortalidad a 90 días que varía entre un 5 y un 24% (46,47) . La mortalidad a un año es superior al 25% (3). Los pacientes son ancianos y frágiles, siendo más del 30% mayores de 85 años. A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas durante los pasados 20

años no se ha conseguido mejorar la tasa de mortalidad. La morbilidad perioperatoria es frecuentemente multifactorial y es poco probable que una única actuación pueda modificar la mortalidad. Es por esto que se aboga por la rehabilitación multimodal, que habitualmente incluye analgesia efectiva perioperatoria, cirugía precoz, reposición adecuada de la volemia, hemotransfusión protocolizada, nutrición enteral adicional y movilización precoz acompañada de fisioterapia (48). En el trabajo publicado por Foss, realizado en una unidad especializada en el tratamiento de la fractura de cadera y aplicando un programa de este tipo, la mortalidad a 30 días se mantiene en un 13,3%, considerando los autores que un 28% de esas muertes eran inevitables (debidas a patología previa sin respuesta al tratamiento con poca esperanza de vida o bien a rechazo de todo o parte del tratamiento), un 15% probablemente inevitable (en relación a enfermedad aguda preoperatoria) y el 57% restante evitable (en teoría, las relacionadas con complicaciones postoperatorias). La mortalidad parece estar también en relación con la movilidad antes de la fractura y la presencia de comorbilidades así como la gravedad de las mismas, el estado mental y la edad (3).

Hasta el momento no se dispone de evidencia suficiente para afirmar que el retraso en la cirugía sea un factor independiente para la mortalidad (49), si bien en publicaciones recientes se encuentra que el retraso en la llegada al

hospital sí lo hace (de hecho el ingresar en el hospital antes de 6 horas después del traumatismo produce una reducción del riesgo de muerte de 1,5 veces) (50). Los beneficios de la cirugía precoz se describen en diversos estudios, aunque no existe consenso sobre el tiempo en el que claramente aumentan las complicaciones. En algunos trabajos se obtienen resultados desfavorables realizando la cirugía más allá de 24 h tras el ingreso (51), aunque en otros esto no ocurre hasta los 4 días (52). Con la cirugía precoz, se han observado diferentes efectos beneficiosos, como la disminución del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) (53) , de la mortalidad ⁽⁵⁴⁾ y, en otros casos, de las complicaciones médicas, el dolor o la estancia media (55).

En relación con las comorbilidades, los pacientes que ingresan por FC presentan una enfermedad coexistente en un 35%, dos en un 17% y tres o más en el 7% (56). La escala de gravedad fisiológica y quirúrgica para la cuantificación de la mortalidad y morbilidad (POSSUM por sus siglas en inglés Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity), que tiene en cuenta la gravedad “fisiológica” (variables clínicas de tipo cardíaco y respiratorio, alteraciones analíticas y la presencia o no de alteración del ritmo cardíaco en el electrocardiograma) y la agresividad del procedimiento quirúrgico (dificultad, procedimiento único o múltiple, pérdida hemática esperada, sección del peritoneo, presencia de

neoplasia y la urgencia de la intervención) se correlaciona bien con la mortalidad tras la fractura de cadera (ver tabla 1) (57).

Tabla 1. Escala POSSUM ortopedia (5)

Puntuación	1	2	4	8
Variables fisiológicas				
Edad	<60	61-70	>70	-
Sis. cardiovascular	Normal	Fármacos cardiacos esteroides	Edema, warfarina o	Ingurgitación yugular
Signos respiratorios	Normal	Disnea con ejercicio	Disnea al subir escaleras	Disnea en reposo
Radiografía tórax	Normal		Cardiomegalia límite	Cardiomegalia
PAS	110-130	131-170 o 100-109	>170 o 90-99	<89
Pulso	50-80	81-100 o 40-49	101-120	>120 o <40
Glasgow	15	12-14	9-11	<9
Urea (mmol/L)	<7,5	7,5-10	10,1-15	>15
Sodio (mEq/L)	>136	131-135	126-130	<126
Potasio (mEq/L)	3,5-5	3,1-3,4 o 5,1-5,3	2,9-3,1 o 5,4-5,9	<2,9 o >5,9
Hemoglobina (g/L)	13-16	11,5-12,9 o 16,1-17	10-11,4 o 17,1-18	<10 o >18
Leucocitos	4-10000	10,1-20 o 3,1-3,9	>20 o <3,1	-
ECG	Normal	-	FA controlada	Cualquier otro
Variables quirúrgicas				
Grav quirúrgica	Menor	Moderada	Mayor	Mayor +
Nº interv quir prevista en 3 días	1		2	>2
Transfusión (mL)	<100	101-500	501-1000	>1000
Contaminación	No	Herida incisa	Menor o tejido necrótico	Contaminación importante
Malignidad	No	Tumor localizado	Adenopatías	Metástasis
Tipo de cirugía	Programada	-	Urgente resuc posible < 48h	Urgencia inmediata < 6h

Sis: sistema; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPM: enfermedad pulmonar moderada; EPG: enfermedad pulmonar grave; PAS: presión arterial sistólica; Grav: gravedad; Nº interv quir: número de intervenciones quirúrgicas; resuc: reanimación preoperatoria

La Nueva Escala de Movilidad (NMS por New Mobility Score), también presenta un buen valor predictivo positivo y negativo respecto de la

mortalidad, y es mucho más fácil de aplicar. Esta escala asigna a los pacientes de 0 a 9 puntos (ver tabla 1) según su grado de movilidad, desde no poder moverse por casa ni con ayuda de otra persona (0 puntos) hasta poder salir a comprar sólo sin dificultad (9 puntos) (7).

Tabla 2. New mobility score.

Movilidad	Sin dificultad	Con ayuda	Con ayuda de otra persona	De ninguna manera
Capaz de moverse por casa	3	2	1	0
Capaz de moverse fuera de casa	3	2	1	0
Capaz de ir a comprar solo/a	3	2	1	0

Uno de los factores claramente relacionado con la morbilidad en el perioperatorio de la FC es el estado hemodinámico del paciente, fiel reflejo de la perfusión orgánica que finalmente determina la aparición de morbilidad. En los últimos años ha aparecido bastante bibliografía relacionada con diferentes estrategias dirigidas a la optimización de la perfusión orgánica en el perioperatorio de diferentes tipos de intervención. Sabemos que el primer paso para la optimización de la perfusión, es decir del aporte de oxígeno a los tejidos, es asegurar un buen transporte del mismo. Esto implica optimizar la volemia, la concentración de hemoglobina y las presiones de perfusión a los órganos. Se han utilizado múltiples

indicadores para guiar este tratamiento como la extracción del oxígeno en los tejidos (ERO₂), la saturación venosa mixta (ScvO₂), la presión venosa central (PVC), el gasto cardiaco, el lactato arterial, la presión enclavada capilar pulmonar (PCP) y otros parámetros derivados de diferentes monitores que intentan dar una aproximación del mismo concepto: el estado de la volemia del paciente. El esfuerzo de los profesionales y la industria por conseguir un indicador fiable y poco invasivo está en consonancia con el hecho de que la volemia es el primer parámetro a optimizar para asegurar la perfusión de los diferentes tejidos (9-11) . En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado por Venn y cols se demostró que la optimización de la volemia en el perioperatorio de la FC reduce la morbilidad y el tiempo hasta la recuperación funcional suficiente para el alta médica. En el citado estudio, los bolos de solución coloide dirigidos a conseguir unas cifras normales de PVC (medido mediante catéter venoso central) o de volumen sistólico y gasto cardiaco (medido por doppler esofágico) conseguían disminuir el número de complicaciones y el tiempo hasta la recuperación funcional suficiente para ser dado de alta médica (12). En cambio la revisión sistemática realizada por Price en 2004 muestra que la optimización de la volemia guiada por los niveles de PVC (mediante catéter venoso central), volumen sistólico o gasto cardíaco (doppler esofágico) o parámetros derivados del análisis de la onda de pulso consiguen disminuir

la estancia hospitalaria, pero su efecto no está claro en otro tipo de resultados más centrados en el paciente. No se pueden excluir con seguridad efectos deletéreos, por lo que se precisan más ECA (13).

En un estudio prospectivo de cohortes se incluyeron 2448 pacientes con fractura de cadera. En él se determinaron la mortalidad a los 30 días y al año, así como las complicaciones postoperatorias. La mortalidad a los 30 días fue del 9.6% y al año del 33%. Las complicaciones más frecuentes fueron la infección respiratoria (9%), con una mortalidad del 43% a los 30 días y 71% al año, y la insuficiencia cardíaca 5%, con una mortalidad del 65% al mes y 92% al año. La infección urinaria fue del 4%. Mediante un análisis de regresión multivariante determinaron que los factores de riesgo para la mortalidad a 30 días son la edad avanzada, el sexo masculino, la enfermedad respiratoria, la enfermedad renal (riesgo relativo 2, IC95% 1.2-3.5) y presentar tres o más comorbilidades (riesgo relativo de 2.5) (56).

A pesar de que la anemia influye negativamente en el transporte de oxígeno a los tejidos, un estudio retrospectivo publicado en JAMA en 1998 incluyó 8000 pacientes con fractura de cadera y concluyó que no había influencia de la hemoglobina en la mortalidad cuando ésta era superior a 8 g/dl (58). No obstante, otros estudios realizados más recientemente sí objetivan una relación directa entre la hemorragia, tanto evidente como oculta, con las complicaciones médicas y la duración de la hospitalización

(59). Parece, además, que los niveles medios de hemoglobina (Hb) postoperatoria se relacionan positivamente con los resultados funcionales, medidos como la distancia que el paciente es capaz de recorrer al alta hospitalaria (60).

1.3. Morbilidad renal y mortalidad relacionada

En gran medida relacionado con el estado hemodinámico, y especialmente con la hipovolemia, encontramos otra complicación perioperatoria de máximo interés: la lesión renal aguda (AKI de *Acute Kidney Injury*). Es una entidad no infrecuente en el periodo perioperatorio en general y bastante frecuente en el de la fractura de cadera en particular. La incidencia de lesión renal aguda en la FC se sitúa entre 16% (15) y 24,4% (14) según estudios recientes, que utilizan las definiciones aceptadas en los últimos años para la definición de la lesión renal aguda y su estratificación.

La presencia de lesión renal aguda se asocia con una estancia hospitalaria prolongada y una mayor morbilidad y mortalidad en cirugía no cardíaca (61), (16), (62). Se han identificado algunos factores de riesgo relacionados con la aparición de AKI postoperatoria usando la definición del grupo AKIN en población crítica postquirúrgica: la edad avanzada, el grado de urgencia en la indicación quirúrgica, la cirugía de alto riesgo, la presencia de enfermedad coronaria y/o insuficiencia cardíaca congestiva, el grado en la escala ASA (*American Society of Anesthesiologist's Physical Status*), y la

puntuación en el Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (*Revised Cardiac Risk Index*) (63).

Tabla 3. *American Society of Anesthesiologists Physical Status Score* (4)

ASA-PS*	Descripción
I	Paciente sano
II	Paciente que presenta enfermedad sistémica leve
III	Paciente que presenta enfermedad sistémica grave que no es incapacitante
IV	Paciente que presenta una enfermedad incapacitante que es una constante amenaza para su vida
V	Paciente moribundo del que no se espera que sobreviva 24 h con o sin cirugía
VI	Paciente en muerte encefálica. Donante de órganos
E	Cirugía urgente o urgencia inmediata. Se añade al numeral romano cuando procede

*Se basa en una evaluación subjetiva referida al estado general de salud del paciente

Tabla 4. *Revised Risk Cardiac Index* (64)

Asignar un punto por cada respuesta positiva (0-6)
1. Cirugía de alto riesgo: intraperitoneal, intratorácica, vascular suprainguinal
2. Antecedentes de cardiopatía isquémica
3. Insuficiencia cardíaca congestiva
4. Enfermedad cerebrovascular (historia de accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular)
5. Diabetes mellitus insulina dependiente
6. Creatinina plasmática >2 mg/dL

El riesgo combinado de muerte de causa cardíaca, infarto de miocardio sin óbito y de paro cardíaco sin óbito depende de la puntuación, siendo del

0,4% con cero puntos, 0,9% con 1 punto, 6,6% con dos puntos y del 11% con tres o más puntos.

La aparición de AKI, aunque no precise tratamiento de sustitución renal, aumenta la mortalidad tanto en los pacientes en situación crítica, como en los pacientes postquirúrgicos no críticos tras cirugía cardíaca o no cardíaca. Este aumento de mortalidad se observa tanto durante la estancia en la Unidad de Cuidados Críticos Postquirúrgicos, durante el ingreso y a los 6 meses del alta de la Unidad de Cuidados Críticos Postquirúrgicos (63). En el estudio de Chertow y cols se demuestra que incrementos de la creatinina plasmática tan pequeños como 0,3 mg/dL en cualquier momento durante el ingreso hospitalario se relacionan con un aumento de la mortalidad (16). Estos resultados son congruentes con los de otros estudios como el de Abelha (63).

Un estudio prospectivo escocés, llevado a cabo por Bennet y cols, en el que se incluyeron 170 pacientes con fractura de cadera que fueron intervenidos, muestra una incidencia de AKI del 16%, usando los criterios RIFLE. Los factores de riesgo para presentar AKI fueron el sexo masculino, la enfermedad vascular, la hipertensión, la diabetes, la enfermedad renal crónica preexistente y el uso previo a la fractura de fármacos nefrotóxicos ($p<0,01$). La mortalidad durante el ingreso, a los 30 y 120 días fue mayor en el grupo con AKI, de 19%, 22% y 41% respectivamente, versus 0%, 4% y

13% en el grupo sin AKI ($p<0,01$). La duración del ingreso fue significativamente mayor en el grupo AKI, así como la presencia de complicaciones pre y postoperatorias, 12 y 5 veces superior al grupo control respectivamente. En este estudio todas las muertes hospitalarias acaecieron en el grupo con AKI, aunque el fracaso renal no fue la causa primaria en ninguno de los casos. Estos resultados vienen a dar una idea de la importancia de detectar y tratar de forma precoz los factores precipitantes del deterioro renal. La mayoría de los casos de AKI acaecieron en el postoperatorio, sugiriendo una etiología multifactorial que implica factores pre, intra y postoperatorios. En la mayoría de los casos los pacientes están deshidratados. Una menor capacidad de respuesta al trauma quirúrgico junto al ayuno, los fármacos anestésicos y la pérdida hemática causada por la fractura pueden exacerbar dicha hipovolemia (15).

La hipovolemia absoluta o relativa es un factor de riesgo para el desarrollo de AKI (18). Como ya hemos comentado con anterioridad, múltiples estudios han demostrado que los resultados postoperatorios pueden ser modificados positivamente mediante la optimización de la volemia y el transporte de oxígeno usando monitorización específica (65). Tomando la evidencia en su conjunto, parece que se necesita más volumen de soluciones hidroelectrolíticas o coloides intravenosos para optimizar el estado hemodinámico, reflejando que la fluidoterapia estándar mantiene a

los pacientes con una hipovolemia oculta mantenida antes, durante y después de la intervención (66).

Por otro lado, se ha observado en el citado estudio de Bennet, que la incidencia de AKI es significativamente mayor entre los pacientes que tomaban inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y diuréticos (15). La isquemia renal puede estar favorecida por la falta de compensación, debida al uso crónico de IECA/ARAI, del sistema renina-angiotensina-aldosterona frente a la reducción de la perfusión renal (67).

El papel de la anemia como factor de riesgo para la aparición de AKI es conocido en el contexto de la cirugía cardíaca (68,69) pero también en los pacientes hospitalizados por cualquier causa (70).

Otro potencial responsable del deterioro renal en estos pacientes es la exposición a nefrotoxinas como el contraste radiológico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los aminoglicósidos (71) e incluso pigmentos como la bilirrubina, la mioglobina o la hemoglobina; todos ellos pueden finalmente exacerbar la vasoconstricción intra-renal y reducir aún más el flujo sanguíneo al riñón. Además este empeoramiento de la función renal aumenta la probabilidad de reacciones adversas a los diferentes tratamientos administrados por prolongación de su vida media, así como por los cambios en la capacidad de las proteínas de unirse a los mismos.

La enfermedad renal crónica (ERC) preexistente es factor de riesgo de complicaciones postoperatorias cardiovasculares y renales, así como de aparición de efectos adversos de fármacos. Es factor predictivo independiente de deterioro renal agudo perioperatorio, siendo más frecuente en los pacientes ancianos y con comorbilidades como la hipertensión o la diabetes. De hecho, la ERC se estima que está presente en la tercera parte de la población española de más de 65 años (72).

En un estudio retrospectivo sobre 1511 pacientes con fractura de cadera se encontró una prevalencia de disfunción renal (definida como un filtrado glomerular calculado (FGc) mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* o MDRD de $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) de 36,1% al ingreso y de 28,8% al alta. Se clasificó como grado 3 (FGc 30-59 ml/min/1,73m^2) un 28,8% y un 22%, como grado 4 (FGc 15-29 ml/min/1,73m^2) un 5,4% y un 4,3% y como grado 5 (FGc $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) un 1,9% y un 1,6% al ingreso y al alta respectivamente (73). La mortalidad a los 30 días en el grupo con disfunción renal al ingreso fue del 11,6% respecto de 7,1% del grupo sin enfermedad renal preexistente (74).

1.3.1. Parámetros bioquímicos para la cuantificación del deterioro de la función renal

La AKI es una entidad compleja que puede tener una expresión clínica variable, desde una mínima elevación de la creatinina hasta el fracaso renal

anúrico. Anteriormente, se usaron términos como fracaso renal agudo, insuficiencia renal, lesión renal y deterioro renal. Últimamente el término lesión renal aguda ha ganado terreno como sustituto de fracaso renal agudo, ya que expresa mejor el amplio espectro de gravedad. Han aparecido diferentes clasificaciones que intentan aumentar la precocidad de la detección del deterioro renal y estratificar su gravedad.

1.3.1.1 Criterios RIFLE

La primera, desarrollada por el grupo "Acute Dialysis Qualitative Initiative", llamada RIFLE por ser el acrónimo de sus estadios ("R" de Risk en inglés, "I" de Injury, "F" de Failure, "L" de Loss y "E" de End-stage) (ver tabla 2), está actualmente aceptada como una clasificación fiable de los pacientes con AKI. La clasificación se basa en el aumento absoluto o relativo de creatinina plasmática o el descenso del FGc y en la disminución de la diuresis, en una situación donde hemos corregido adecuadamente la hipovolemia (75). En un estudio prospectivo realizado por Azevedo y cols sobre 90 pacientes mayores de 65 años sometidos a reparación de una fractura de cadera, la incidencia de lesión renal aguda en el postoperatorio fue del 24,4%, clasificándose un 21,1% como "R" y un 3,33% como "I" (14).

Tabla 5. Criterios RIFLE (17)

	Criterio de filtrado glomerular	Criterio de diuresis
RISK	Cr aumenta x 1,5 o ↓FG>25%	< de 0,5 ml/Kg/h durante 6h
INJURY	Cr aumenta x 2 o ↓FG> 50%	< de 0,5 ml/Kg/h durante 12 h
FAILURE	Cr aumenta x 3 o Cr de 4mg/dl o ↓FG>75%	< de 0,3 ml/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
LOSS	AKI persistente; pérdida completa de función renal que dura más de 4 semanas	
END STAGE	Estado de ERC terminal que dura más de 3 meses	

Cr= creatinina plasmática; FG= Filtrado glomerular; AKI= lesión renal aguda; ERC=enfermedad renal crónica

1.3.1.2 Criterios AKIN

Posteriormente la *Acute Kidney Injury Network* desarrolló una modificación de la escala RIFLE, llamada AKIN, que amplía los criterios diagnósticos, de tal manera que ocurre AKI si se presenta un aumento de al menos 0,3 mg/dL o el 50% de la creatinina plasmática basal o una reducción de la diuresis de < de 0,5 ml/kg/h durante 6h. A la vez elimina el criterio de FG. Estos criterios se basan en la evidencia de que incluso pequeños incrementos de la creatinina plasmática se asocian a graves consecuencias (18-20) .

Tabla 6. Criterios AKIN (76)

	Criterio de creatinina	Criterio de diuresis (mL/kg/h)
Estadio I	Aumento de Cr de 1.5 a 2 veces o de más de 0,3mg/dL	Menos de 0,5 durante 6 horas
Estadio II	Aumento de Cr de 2 a 3 veces	Menos de 0,5 durante 12 h
Estadio III	Aumento de Cr de más de 3 veces o si la basal era de más de 4 mg/dL un aumento de al menos 0,5 mg/dL o bien pacientes en terapia de reemplazo renal	Menos de 0,3 durante 24 h o anuria durante 12 h

Cr= creatinina plasmática

Ambas clasificaciones requieren al menos dos valores de creatinina pero con la escala RIFLE el plazo es de 7 días, mientras que con AKIN ambas determinaciones debe estar dentro del plazo de 48 horas. Se asume que cuanto se utiliza el criterio de diuresis se ha descartado la presencia de obstrucción urinaria u otras causas fácilmente reversibles de descenso de la diuresis (como deshidratación o hipovolemia). Los criterios anteriores deben aplicarse tras una adecuada reposición volémica.

1.3.1.3 Criterios Clínicos de Insuficiencia Renal Aguda

Se define la insuficiencia renal aguda (IRA) como la disminución de la capacidad renal de eliminar productos nitrogenados de deshecho, instaurada de en horas a días. El volumen normal de diuresis se mueve en un amplio rango en función de las necesidades de regular la volemia y la

osmolalidad plasmática. Decimos que se presenta oliguria cuando la diuresis cae por debajo de 400 mL/día y anuria menos de 100 mL/día.

En el caso de que la perfusión renal se encuentre comprometida la respuesta fisiológica es la disminución del flujo de orina y de la eliminación de cloro y sodio en la orina. Ésta se vuelve más concentrada por la presencia de urea, creatinina, fosfatos y amonio. Es lo que se conoce como IRA pre-renal y se suele acompañar de oliguria. Cuando la diuresis es menor a 400 ml/día (200 ml/12 h o 20 ml/h), aunque el riñón funcione correctamente y concentre al máximo, no se consiguen eliminar todas las sustancias de deshecho.

En el caso de que la hipo-perfusión renal se prolongue en el tiempo o sea muy grave se puede desencadenar isquemia celular y oxidativa de las células tubulares renales; en este caso la IRA es de tipo intrínseco. Aunque se reinstaure la perfusión renal este daño puede tardar días o semana en repararse. Esta lesión se denomina Necrosis Tubular Aguda (NTA). Podemos especular que estos dos cuadros clínicos son los más frecuentes en el perioperatorio de la FC, aunque también las sustancias nefrotóxicas directas como los aminoglicósidos o el contraste yodado podrían tener un papel en la patogénesis (77).

No obstante, en muchos casos son varios los mecanismos que conducen a la IRA sumándose compromisos en la perfusión o lesión directa por tóxicos, como podría ser el caso de la rabdomiolisis.

Por último la IRA post-renal consiste en la obstrucción de la emisión de orina que acaba repercutiendo en las funciones del riñón. Este tipo es poco probable que se presente en el perioperatorio de FC.

El diagnóstico de la IRA utiliza criterios clínicos (historia clínica y exploración física), criterios analíticos básicos, pruebas de funcionalidad y otras pruebas complementarias (77).

Tabla 7. Antecedentes que sugieren la etiología de la IRA

Pre-renal	Intra-renal	Post-renal
Deshidratación: gastroenteritis, drenajes productivos, hemorragia, síntomas de tercer espacio	Alergia a un fármaco recibido	Síntomas prostáticos, retirada reciente de sondaje urinario
Hipoperfusión: Insuficiencia cardíaca, inestabilidad hemodinámica	Contrastes yodados	Monorreno
Signos de sepsis o infección activa	Nefrotóxicos en general	Cólicos renales
Cirugía mayor reciente	Vasculitis	Trauma reciente
Otros	Rabdomiolisis	Neoplasia activa
	Otros	Otros

Los análisis básicos incluyen la determinación de creatinina en plasma o suero, la urea o nitrógeno ureico, los iones mono y divalentes, el pH y la

gasometría venosa. Dependiendo de las manifestaciones clínicas también se pueden solicitar las enzimas creatinquinasa (CK), lactodeshidrogenasa (LDH), amilasa o transaminasas.

Los parámetros de funcionalidad están encaminados a determinar si el riñón está respondiendo fisiológicamente a la inadecuada perfusión renal o si realmente existe daño en este órgano.

Tabla 8. Parámetros para determinar la funcionalidad de la IRA (77)

IRA	Funcional = pre-renal	Establecida = parenquimatosa
Sodio en orina [UNa]	<12 meq/L	>20meq/L
Relación N/K en orina	K>Na	Na>K
Osmolalidad en orina [UOsm]	>450-500 mOsm/kg	<350 mOsm/kg
EFNa (%)	<1%	>1%
NUU/NUS (o urea)	>8	<3
[UCr/SCr]	>40	<20
IFR (%)	<1%	>1%
Cilindros	Hialinos	Pigmentados celulares

NUU: nitrógeno ureico urinario; NUS: nitrógeno ureico sérico; Cr: creatinina; EFNa: excreción fraccional de sodio y se calcula: $EFNa = \left\{ \left[UNa \times \frac{S_{cre}}{S_{Na} \times U_{cre}} \right] \times 100 \right\}$; IFR: índice de fallo renal $IFR = \frac{S_{cre}}{S_{Na} \times U_{cre}}$

Una IRA intermedia, será aquella cuyos parámetros se encuentren entre unos y otros valores, y su significado es muy variable. Así, podrá tratarse de un fallo funcional en un paciente de edad avanzada o que esté recibiendo tratamiento diurético, o de un fracaso funcional evolucionado que camine hacia una necrosis tubular aguda. Por otro lado, una glomerulonefritis aguda

y un síndrome hepatorenal nos tenderán a dar valores correspondientes a un fracaso funcional.

1.3.2. Cálculo de la función renal basal

La definición y clasificación actual de insuficiencia renal aguda se basa en criterios de consenso (sistemas RIFLE y AKIN). De los parámetros recomendados (creatinina, tasa de filtración glomerular y diuresis), el incremento de la creatinina es el más empleado. La recomendación propuesta por la ADQI, para estimar la función renal basal, consiste en asumir que estos pacientes con función renal previa desconocida, pero sin nefropatía conocida, presentan una tasa de FG de 75 a 100 ml/min/1,73 m² y a partir de ella calcular «hacia atrás» el valor de Cr mediante la ecuación MDRD simplificada (78). Este método ha sido empleado en varios estudios epidemiológicos pese a no haber sido validado (79).

Según el estudio realizado por Candela-Toha y cols el cálculo de la creatinina basal a partir de la ecuación MDRD sobrestima la incidencia de insuficiencia renal aguda tras la cirugía cardíaca, y es un método inadecuado para su detección cuando el valor basal se desconoce (80).

En el caso del anciano, que es nuestra población de estudio ya que es la que sufre con frecuencia un FC, el FG aun sería más llamativamente sobreestimado con el método propuesto por la ADQI.

En el estudio realizado por Bennet y cols se utiliza para calcular el FG basal mediante la fórmula MDRD-4 la Creatinina plasmática en el momento del alta hospitalaria, asumiendo que es similar a la basal puesto que es la mejor observada (15).

1.4. Deterioro de la función renal relacionada con la rabdomiolisis

La rabdomiolisis es un cuadro consistente en la liberación del contenido de las células musculares al torrente circulatorio. Tiene diferentes etiologías, traumáticas y no traumáticas. El contenido celular liberado consiste en electrolitos, mioglobina (Mb), y otras proteínas sarcoplásmicas como creatinquinasa (CK), aldolasa, lactodeshidrogenasa (LDH), alaninoaminotransferasa (ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST). Cuando la necrosis es masiva se caracteriza por debilidad de extremidades, mialgias, edema y frecuentemente pigmentos en orina macroscópica sin hematuria.

La insuficiencia renal aguda es una complicación potencial de la rabdomiolisis grave (incidencia entre 13 y el 50%).

La mortalidad del cuadro de insuficiencia renal por rabdomiolisis es variable en función de la causa, habiéndose comunicado tasas de mortalidad de entre el 3,4% y el 59% (por abuso de drogas ilegales y en pacientes en situación crítica respectivamente).

La fisiopatología implica mioglobinuria. Ésta ocurre únicamente en el contexto de la rabdomiolisis y cuando se supera el umbral renal de 0,5 a 1,5 mg de mioglobina por dL. Aparece como orina color té cuando se superan los 100mg/dL. La evidencia disponible habla de vasoconstricción intra-renal, lesión directa e isquémica del túbulo y obstrucción del túbulo por precipitación de la mioglobina con la proteína de Tamm-Horsfall en situación de orina ácida, más probable cuanto más concentrada se halle la mioglobina (81).

Entre las manifestaciones clínicas destacan la presencia de cilindros granulares pigmentados en el sedimento urinario, sobrenadante urinario marrón rojizo y elevación de CK plasmática. Se ha descrito una débil correlación entre el pico de CK y la ocurrencia de insuficiencia renal aguda, pero en dicho estudio no se consideraron aumentos relativos de la creatinina, ni se analizó la mortalidad, únicamente la nueva aparición de una cifra de creatinina absoluta mayor de 1,3 mg/dL (82).

1.4.1. Tratamiento de la rabdomiolisis

El tratamiento consiste en reposición energética y precoz de la volemia para reponer el líquido secuestrado en los músculos dañados, la cuantía del cual depende de la extensión de la necrosis muscular. La composición del líquido de reposición aún es tema de discusión, aunque el grupo de Bosch

recomienda el uso de suero salino isotónico y la adición de bicarbonato sódico si existe acidemia u orina ácida.

Se deben monitorizar tanto los niveles de pH en plasma y orina, el calcio y el potasio y si el pH urinario no aumenta en 4-6 horas o bien aparece hipocalcemia sintomática se debe suspender el tratamiento con bicarbonato sódico. El uso de diuréticos sigue siendo controvertido y debe reservarse para aquellos pacientes en los que se haya conseguido la normovolemia.

También se producen alteraciones hidroelectrolíticas como hiperkaliemia (que puede ser de muy rápida instauración y condiciona el pronóstico vital a corto plazo), hiperfosfatemia, hiperuricemia, acidosis metabólica con hiato aniónico elevado e hipermagnesemia si el cuadro de fracaso renal agudo se instaura. El tratamiento de la hiperkaliemia se realizará de la misma manera que en otras causas y vendrá determinado por la presencia de alteraciones electrocardiográficas. La indicación de terapias de reemplazo renal (TRR) vendrá determinada por la presencia de hipervolemia, hiperkaliemia refractaria o acidosis, ya que hasta la fecha no hay suficiente evidencia que permita recomendar ninguna TRR para la eliminación de la mioglobina (81). Aunque se ha publicado casos aislados en los que se han usado con éxito membranas hiperpermeables en hemofiltración venovenosa de alto flujo, consiguiendo reducir los niveles de mioglobina y creatinquinasa y con buenos resultados renales (83,84) .

1.4.2. Valor diagnóstico de la Creatinquinasa en la rabdomiolisis

No están claramente definidas las cifras a partir de las cuales el riesgo de deterioro renal aumenta. Parece bajo por debajo de 15000-20000 U/L, pero se han descrito casos con valores de 5000 U/L (81). Esto último se explica por la presencia de otros factores precipitantes o favorecedores como la sepsis, la hipovolemia o la acidosis (85).

1.4.3. Valor diagnóstico de la Mioglobina en la rabdomiolisis

La mioglobinuria se infiere por un test de tira reactiva en orina que muestra resultado positivo para sangre sin hematíes en el sedimento, con una sensibilidad del 80% para rabdomiolisis. Aunque la mioglobina es el factor patogénico tiene un metabolismo más impredecible y se ha dudado durante mucho tiempo de su capacidad diagnóstica en la rabdomiolisis (81).

1.5. Rabdomiolisis postoperatoria

La rabdomiolisis ha sido evidenciada tras cirugías ortopédicas como la corrección de la espondilolistesis (24), (86) de la escoliosis infantil (87), en la cirugía de extremidad inferior que precise torniquete (88), (89). Hasta la fecha no hay publicaciones que hayan analizado los niveles de creatinquinasa o mioglobina plasmática tras cirugía de la fractura de cadera, ni la presencia de mioglobinuria. Tampoco hemos encontrado publicaciones

que analicen la lesión renal aguda en este contexto en relación con la presencia o ausencia de rabdomiolisis.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como hemos señalado, la FC es una patología prevalente en nuestro país y el progresivo envejecimiento de la población hace prever un aumento creciente de la misma y sus consecuencias, tanto en términos de mortalidad como de falta de recuperación funcional y necesidad de institucionalización al alta.

A pesar del desarrollo de diferentes guías clínicas y unidades especializadas (en fractura de cadera u orto-geriátricas en general) la mortalidad y la morbilidad de la FC han cambiado poco en las últimas décadas. Es por esto por lo que debemos seguir preguntándonos qué factores con impacto en la morbimortalidad se nos escapan a la hora de explicar y posiblemente reducir la misma.

El deterioro de la función renal durante el episodio de hospitalización es frecuente y además está asociado a una significativa morbimortalidad.

La mayoría de estos pacientes presentan factores de riesgo intrínsecos para la enfermedad renal crónica (diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular, edad avanzada), que a su vez los hace más vulnerables a un ulterior deterioro de la función renal durante el ingreso. Aunque todos los pacientes van a estar expuestos en mayor o menor medida a determinantes de AKI (hemorragia, hipovolemia, hipotensión arterial, anemia significativa, administración de AINE, aminoglicósidos, etc.) no siempre podemos predecir qué pacientes van a desarrollar una disfunción renal significativa.

Esto nos hace preguntarnos si no hay otro factor o factores, hasta ahora no investigados, que puedan estar implicados y se sumen al resto de insultos renales que se producen en el episodio perioperatorio de la FC.

Nuestra hipótesis es que la rabdomiolisis podría tener un papel en la alta tasa de lesión renal aguda observada en el postoperatorio de la FC. Es una hipótesis plausible puesto que ocurre un traumatismo inicial que ocasiona la fractura, un periodo de inmovilidad forzosa posterior, y, finalmente, una intervención quirúrgica ortopédica, todos factores de riesgo para la ocurrencia de necrosis muscular.

Dado que, por la evidencia acumulada, los niveles de CK plasmática por encima de los cuáles se produce lesión renal son dependientes del contexto, la etiología y otros factores precipitantes de lesión renal,

consideramos que niveles mucho más bajos de creatinquinasa y mioglobina plasmática, si los comparamos con los de la presentación clásica de la rabdomiolisis por aplastamiento, podrían participar en la patogénesis de la AKI que se observa en el perioperatorio de la FC.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1.Principales

- 3.1.1. Comprobar si el aumento de creatinquinasa plasmática en el postoperatorio, como medida de la rabdomiolisis postquirúrgica, tiene impacto sobre la aparición de lesión renal aguda durante las 48 h posteriores a la intervención quirúrgica según el sistema RIFLE
- 3.1.2. Comprobar si el aumento de creatinquinasa plasmática en el postoperatorio, como medida de la rabdomiolisis postquirúrgica, tiene impacto sobre la aparición de lesión renal aguda durante las 48 h posteriores a la intervención quirúrgica según la clasificación AKIN
- 3.1.3. Comprobar si el aumento de creatinquinasa plasmática en el postoperatorio, como medida de la rabdomiolisis postquirúrgica, tiene impacto sobre el diagnóstico al alta de insuficiencia renal aguda definida por el equipo médico

3.2. Secundarios

- 3.2.1. Describir los niveles iniciales de mioglobina y creatinquinasa plasmática en el momento del ingreso por fractura de cadera
- 3.2.2. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes hospitalizados para el tratamiento quirúrgico de la fractura de cadera.
- 3.2.3. Describir la incidencia de AKI y los factores de riesgo la misma durante la hospitalización.
- 3.2.4. Estimar la duración de la estancia hospitalaria por fractura de cadera en un hospital terciario del área de Palma de Mallorca.
- 3.2.5. Estimar la mortalidad asociada a la fractura de cadera en un hospital terciario del área de Palma de Mallorca.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Tipo de estudio

Estudio prospectivo observacional de una cohorte de pacientes que fueron ingresados para tratamiento de la fractura de cadera

4.2. Lugar del estudio

Un hospital terciario de Palma de Mallorca, Hospital Universitario Son Llàtzer.

4.3. Periodo del estudio

Entre el 15 marzo 2011 y el 31 de octubre de 2011

4.4. Población de estudio

4.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 64 años, hospitalizados para tratamiento quirúrgico de la fractura de cadera (intracapsular, subcapital, transcervical, basicervical, pertrocanterea, intertrocanterea o

subtrocantérea de fémur). Se incluyó consecutivamente a los pacientes conforme iban llegando al servicio de urgencias.

- Pacientes que otorgaron consentimiento informado para participar en el estudio

4.4.2. Criterios de exclusión

- Fracturas o intervenciones múltiples simultáneas.
- Presencia de enfermedad neoplásica activa conocida.
- Rechazo a participar por parte del paciente o tutor legal si está incapacitado.
- Edad inferior a 65 años.
- Toma de fármacos asociados a rabdomiolisis aguda –no traumática- o crónica (estatinas y fibratos) que refieran clínica sugestiva de rabdomiolisis con anterioridad a la fractura asociado a un nivel de creatinquinasa en el momento del ingreso por encima de 2 veces el límite superior de la normalidad.
- Presencia de trastornos de la fibra muscular (sospecha de golpe de calor, síndrome neuroléptico maligno, enfermedades hereditarias, etc.).
- Alteraciones hidroelectrolíticas graves (hiponatremia menor de 125 mEq/l, hipernatremia mayor de 150mEq/l, hipokaliemia menor de 3mEq/l, hiperkaliemia mayor de 6mEq/l).

- Cetoacidosis diabética o estados hiperosmolares no cetósicos.
- Consumo activo de heroína o cocaína.
- Enfermedad renal crónica terminal (grado 5 de la KDQOI), definida por un filtrado glomerular al ingreso menor de 15 ml/min/1.73m², con o sin terapia sustitutiva renal (TSR).
- Antecedentes de cirrosis hepática con grado Child B o C.

4.4.3. Identificación de los pacientes

Durante el periodo de estudio, la detección de los pacientes candidatos a participar se realizó mediante llamada telefónica por parte del cirujano ortopédico que evaluó al paciente en Urgencias.

El tiempo de recogida de datos fue de 7 meses. Se incluyeron los pacientes conforme iban llegando a urgencias siempre que alguno de los miembros del equipo de investigación (1 cirujano ortopédico, 1 orto-geriatra, 3 anestesiólogos) se hallase en el hospital.

4.4.4. Validación

Al realizar la evaluación preanestésica del paciente se comprobó la ausencia de criterios de exclusión y se solicitó la firma del consentimiento informado al paciente o a sus allegados en caso de estar el paciente incapacitado (temporal o permanentemente).

4.5. Variables

4.5.1. Variables demográficas

Se recogieron al ingreso edad, género, peso y talla. A posteriori se calculó el índice de masa corporal (IMC).

4.5.2. Variables clínicas

4.5.2.1. Datos relacionados con la fractura y su tratamiento

Se recogieron el tipo de fractura (multinomial; intracapsular, subcapital, transcervical, basicervical, pertrocanterea, intertrocanterea o subtrocanterea) y procedimiento a realizar [clavo intramedular, tornillos canulados, hemiartroplastia de cadera, artroplastia total de cadera, *Proximal Femoral Nail System/Titanium Throcanteric Fixation Nail System* (en adelante PFN/TFN) o Tornillo Dinámico de Cadera (*Dynamic Hip Screw*, en adelante DHS)] . A posteriori, se crearon variables dicotómicas del tipo de fractura (Tipo de fractura binaria; pertrocanterea o no pertrocanterea) y del tipo de intervención quirúrgica (tipo de intervención binaria: artroplastia/hemiartroplastia o cirugía no protésica).

4.5.2.2. Antecedentes patológicos

Se recogieron en forma de variable binaria (sí/no) los siguientes antecedentes: insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, anemia crónica,

estenosis de la arteria renal, hipertensión, diabetes mellitus, mieloma múltiple, hiperuricemia, hiperoxalemia, obstrucción ureteral o uretral y consumo de alcohol habitual.

4.5.2.3. Diuresis

Se recogió la diuresis intraoperatoria en ml (por protocolo quirúrgico todos los pacientes reciben sondaje vesical si no se ha realizado en el preoperatorio por motivos clínicos).

Se realizó control horario de diuresis en las primeras 4 horas postoperatorias (durante la estancia en URPA) y en cada turno de enfermería durante las primeras 48 h. Durante el primer día postoperatorio la orina se recogió mediante sondaje vesical permanente; en el segundo día la forma de recolección de orina fue más variable, según la condición clínica del paciente (sondaje permanente, sonda condón o recogida en botella).

Además de lo mencionado se registraron los episodios de oliguria definidos por el equipo asistencial y su tratamiento (responde a aporte de volumen y/o se usan diuréticos) durante todo el seguimiento postoperatorio.

4.5.2.4. Complicaciones perioperatorias

Se registró durante la valoración preoperatoria la presencia de descompensación de la patología de base o nuevas complicaciones, en forma de variable binaria (sí/no): ictericia o subictericia, insuficiencia cardiaca

descompensada, arritmia cardíaca de nueva aparición o que requiere instauración de más tratamiento, infección activa sin afectación sistémica, sepsis, insuficiencia renal aguda o descompensación de ERC previa u oliguria (menos de 400 mL en 24 horas), enfermedad respiratoria aguda (definida como presencia de hipoxemia, insuficiencia respiratoria aguda, infección respiratoria no condensante o neumonía), anemia aguda (definida como descenso de Hb de más de 2.5 g/dL en 48 horas o menos), DM descompensada (glucemia de más de 200 mg/dL en ayunas a pesar de tratamiento equivalente al suyo habitual), síndrome coronario agudo y enfermedad tromboembólica. Durante el resto del ingreso, se registraron la aparición y el momento de aparición de diferentes eventos: hipotensión arterial que precise tratamiento con vasopresores, anemia aguda, transfusión de hemoderivados, necesidad de reintervención por hemorragia o infección, oliguria (definida como una diuresis inferior a 400 mL en 24 h o 200mL en 12 h), situaciones de aumento de la presión intraabdominal (hemoperitoneo, íleo o distensión intestinal, peritonitis, ascitis) complicaciones cardiovasculares mayores, complicaciones respiratorias, infección sistémica, insuficiencia renal aguda (diagnosticado por el equipo médico) y muerte durante el ingreso. Si en algún momento durante el ingreso existe la sospecha clínica y bioquímica de rabdomiolisis [definida como elevación de CK como mínimo dos veces el límite superior (340 UI/L

para hombres y 270 UI/L para mujeres) asociado a presencia de mioglobina en orina, detectada con un positivo para hemoglobina en el método de tira reactiva urinaria y sedimento de orina negativo para hematíes], se realizará, a criterio del equipo médico, tratamiento de la misma según lo referido anteriormente (reposición de la volemia con o sin alcalinización de la orina, y control de parámetros hemodinámicos y diuresis según la situación clínica).

4.5.2.5. Diagnósticos al alta y seguimiento a los 6 meses

Se recogió información sobre los diagnósticos al alta (ya clasificados según la *International Classification of Disease Ninth Edition* o ICD-9). La variable insuficiencia renal aguda definida por el equipo médico deriva del diagnóstico al alta de insuficiencia renal aguda.

En el caso de muerte intrahospitalaria se recogieron los diagnósticos fundamentales de muerte (ya clasificados según el ICD-9)

Se realizó consulta del sistema de historia electrónica autonómico (e-Doctor) para detectar la ocurrencia de fallecimiento durante los 6 meses tras el alta hospitalaria. En caso afirmativo se recogió la información disponible en cuanto a las causas fundamentales del fallecimiento.

4.5.3. Variables relacionadas con los medicamentos

4.5.3.1. Tratamiento habitual

Se recogieron en forma de variable binaria (sí/no) los siguientes tratamientos: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antiagregantes, diuréticos, anticoagulantes orales y corticoides.

4.5.3.2. Tratamiento recibido en el hospital

4.5.3.2.1. Preoperatorio

Se registró el tratamiento prescrito y/o administrado antes de la intervención: Trombopprofilaxis (binaria sí/no); Antibióticos: Cefalosporinas (binaria sí/no), Aminoglicósidos (binaria sí/no), Otros (nominal); AINE (binaria sí/no), Tipo de AINE (categórica multinomial): ibuprofeno, diclofenaco, dexketoprofeno; Dosis de AINE (continua, en mg); Duración del tratamiento con AINE preoperatorio. Suspensión del tratamiento habitual: IECA (sí/no; específicamente no suspendido al menos 24 h antes de la cirugía), ARA II (sí/no, específicamente no suspendido al menos 24 h antes de la cirugía), AINE (binaria, sí/no), Antiagregantes (binaria, sí/no), Diuréticos (binaria, sí/no), Anticoagulantes orales (binaria, sí/no), Corticoides (binaria, sí/no); Administración de contraste yodado (binaria sí/no).

4.5.3.2.2. Postoperatorio en URPA

Se recogieron los medicamentos administrados en URPA: Antibióticos: cefalosporinas (binaria sí/no), aminoglicósidos (binaria sí/no), glicopéptidos (binaria sí/no), Otros (nominal); Tipo de analgesia 1 y 2 (multinomial: dexketoprofeno, metamizol, paracetamol, tramadol, morfina).

4.5.3.2.3. Postoperatorio en planta de hospitalización

Se recogerán las medicaciones administradas durante las primeras 48 h del ingreso en planta de hospitalización: AINE (binaria sí/no), Tipo de AINE (categórica multinomial): ibuprofeno, diclofenaco, Dexketoprofeno; Dosis de AINE (continua, en mg); Número de dosis de AINE en planta, Antibióticos: cefalosporinas (binaria sí/no), aminoglicósidos (binaria sí/no), glicopéptidos (binaria sí/no), Otros (nominal), y contraste yodado.

4.5.4. Variables hemodinámicas y balance hídrico

4.5.4.1. Datos hemodinámicos en urgencias

Se recogieron al ingreso en urgencias: frecuencia cardiaca (en adelante FC, variable continua, latidos por minuto) y presión arterial (continua, mmHg, en adelante TAS si sistólica y TAD si diastólica), temperatura (en adelante T^a, en grados centígrados) y saturación de oxígeno basal (medido mediante pulsioximetría sin oxígeno suplementario).

4.5.4.2. Balance hídrico y datos relacionados con la hemorragia en el preoperatorio

Se registró la sueroterapia prescrita (variable ordinal: al menos 20 ml/kg, menos de 20 ml/kg, ninguna sueroterapia); composición de la sueroterapia (categórica multinomial): suero salino 0,9%, ringer lactato, solución polielectrolítica, suero glucosado 5% o 10% y suero glucosalino 1/3; el número de concentrados de hematíes transfundidos (recuento, variable numérica).

4.5.4.3. Datos hemodinámicos intraoperatorios y relacionados con la técnica anestésica

Se recogieron el tipo de anestesia (categórica multinomial; intradural, epidural, general, bloqueo regional, combinaciones de lo anterior), la posición operatoria (categórica binaria; decúbito supino con tracción de la extremidad inferior o decúbito lateral), el volumen de soluciones hidroelectrolíticas administrada en el quirófano (mL) y su composición (suero salino 0,9%, ringer lactato, solución polielectrolítica, suero glucosado 5% o 10% y suero glucosalino 1/3, hidroxietilalmidón 6%), la pérdida hemática estimada (mL), el número de concentrados de hematíes transfundidos, la presión arterial media mínima (mmHg, en adelante PAM) y frecuencia cardíaca mínima (latidos por minuto, en adelante FCmin) y máxima (latidos por minuto, en adelante FCmax) y la diuresis intraoperatoria total (mL). A

posteriori se calculó el balance hídrico intraoperatorio, realizando la diferencia entre soluciones hidroelectrolíticas administrados (cristaloides y coloides) y las pérdidas (diuresis y hemorragia). No se ha tenido en cuenta la *perspiratio insensibilis*.

4.5.4.4. Balance hídrico y datos relacionados con la transfusión de hemoderivados en el postoperatorio en URPA

Se registró el volumen de la sueroterapia administrada (variable continua); y la composición de la sueroterapia (categórica multinomial): suero salino 0,9%, ringer lactato, solución polielectrolítica, suero glucosado 5% o 10% y suero glucosalino 1/3, hidroxietilalmidón 6%; el número de concentrados de hematíes transfundidos (recuento, variable numérica).

También se recogió la aparición en URPA de hipotensión arterial que precisara tratamiento (categórica multinomial; responde a carga de volumen, precisa medicación en bolo, precisa monitorización invasiva, precisa infusión de fármacos vasoactivos)

4.5.4.5. Balance hídrico y datos relacionados con la transfusión de hemoderivados en el postoperatorio en planta

Se registró la sueroterapia prescrita (variable ordinal: al menos 20 ml/kg, menos de 20 ml/kg, ninguna sueroterapia); composición de la sueroterapia (categórica multinomial): suero salino 0,9%, ringer lactato, solución

polielectrolítica, suero glucosado 5% o 10% y suero glucosalino 1/3; y el número de concentrados de hematíes transfundidos (recuento, variable numérica).

También se recogió la aparición de hipotensión arterial que precisara tratamiento (categórica multinomial; responde a carga de volumen, precisa medicación en bolo, precisa monitorización invasiva, precisa infusión de fármacos vasoactivos)

4.5.5. Variables bioquímicas

4.5.5.1. Relacionadas con la rabdomiolisis

La mioglobina plasmática (Mb) se recogió únicamente al ingreso en urgencias. La técnica utilizada fue el enzimoimmunoanálisis (en adelante EIA) quimioluminiscente que utiliza partículas paramagnéticas como fase sólida y fosfato de dioxietano como marcador quimioluminiscente en un instrumento ACCESS (*Sanofi Pasteur Diagnostics*) y comercializado en España por *Beckman Coulter*. Los rangos de referencia son 17,4 – 105,7 ng/mL para varones y 14,3 – 65,8 ng/mL para mujeres (90).

Se recogieron al ingreso en urgencias, en el postoperatorio inmediato y a las 48 h postoperatorias: la creatinina (mg/dL, en adelante Cr), la Urea (mg/dL, en adelante U), la transaminasa glutámico-pirúvica (U/L, en adelante GPT), la transaminasa glutámico-oxalacética (U/L, en adelante GOT), la lactato deshidrogenasa (U/L, en adelante LDH) y la creatinquinasa

plasmática (U/L, en adelante CK). Adicionalmente, la CK se recogió también a las 12 y a las 24 h de la cirugía. Hemos escogido estos tiempos de medida pues son los que muestran una mejor correlación de las cifras de CK con el modelo de lesión muscular durante intervención quirúrgica ortopédica (24). El método empleado para la determinación de creatinina fue un método enzimático en *slide* multicapa (química seca) de *Ortho Clinical Diagnostics* (*Johnson and Johnson*) en un analizador Vitros 5.1 FS, usando un calibrador con trazabilidad al método IDMS lo que permitía el uso de la ecuación MDRD-IDMS para el cálculo del FG. Los rangos de referencia en unidades convencionales eran 0,6 – 1,25 mg/dL para varones y 0,52 – 1,04 mg/dL para mujeres (91).

El método empleado para la determinación de creatinquinasa fue un método enzimático cinético con N-acetil-cisteína como activador en *slide* multicapa (química seca) de *Ortho Clinical Diagnostics* en un analizador Vitros 5,1 FS. Los rangos de referencia en unidades convencionales y en sistema internacional fueron 55 – 170 U/L para los varones y 30 – 135 U/L para las mujeres (90).

4.5.5.2. Bioquímica

Todos los parámetros han sido realizados en el analizador Vitros 5.1 Fusion mediante técnica de *slide* multicapa (química seca) de *Ortho Clinical Diagnostics*.

- Albúmina: método del verde de bromocresol (BCG)
- Bilirrubina total: método modificado del clásico de sal de diazonio y con difilina
- GOT/AST: método que utiliza como coenzima Piridoxal fosfato y como sustrato Aspartato y Alfacetoglutarato
- GPT/ALT: método que utiliza como coenzima piridoxal fosfato y como sustrato Alanina y Alfacetoglutarato
- LDH: método que utiliza como sustrato el piruvato y lo transforma en lactato en presencia de NADH + H⁺ que lo oxida a NAD.
- Urea: reacción de la ureasa con producción de amoníaco.

4.5.5.2.1. Rangos de normalidad (90):

- Albúmina: 3,5 – 5,0 g/dl o 532 – 760 $\mu\text{mol/L}$ (micromoles/litro)
- Bilirrubina total : 0,2 – 1,3 mg/dl o 3 – 22 $\mu\text{mol/L}$
- GOT/AST: varones: 17 – 59 U/L mujeres: 14 – 36 U/L
- GPT/ALT: varones: 21 – 72 U/L mujeres: 9 – 52 U/L
- LDH : 313 – 618 U/L
- Urea: varones: 19 -43 mg/dL o 3,2 -7,1 mmol/L mujeres: 15 – 36 mg/dL o 2,5 – 6,1 mmol/L

4.5.5.3. Hemograma

La hemoglobina (g/dL, en adelante Hb), el recuento de leucocitos (recuento $\times 10^6$, en adelante Leu) y plaquetas (recuento $\times 10^9$, en adelante Plaq) se midieron al ingreso, en el postoperatorio inmediato y a las 48 h.

Para el Hemograma se ha utilizado el autoanalizador de hematología LH 750 (Beckman Coulter).

4.5.5.3.1. Recuento de Hematíes, Leucocitos y Plaquetas

Método: Impedancia (numero y tamaño).

Los contadores de partículas utilizan el sistema Coulter, que es un sistema no óptico en qué una suspensión de células sanguíneas circula a través de una abertura al mismo tiempo que pasa una corriente eléctrica. El paso de cada célula produce un cambio de impedancia (resistencia) en la abertura según el tamaño de la célula. El contador relaciona el tamaño con el tipo de célula. El número de células contadas es unas 100 veces superior a las contadas en los recuentos manuales microscópicos, con lo que se reduce el error. El número de pulsos eléctricos indica el número de partículas que pasan por la abertura, y la medida de los pulsos es proporcional al volumen de las partículas.

4.5.5.3.2. Contaje de hemoglobina

Método: Absorción espectrofotométrica a 546 nm.

Fe (2+) de la hemoglobina se oxida a Fe (3+) de la metahemoglobina por ferriciánido. La metahemoglobina reacciona con cianuro potásico (KCN) para formar cianometahemoglobina (molécula muy estable). La absorbancia de la cianometahemoglobina es proporcional a la concentración de hemoglobina medida a 546 nm (520-560). Material: Diluyente (*Isotonic diluting fluid*), CBC Lyse (*CBC Lysing fluid*), Cleaner Pack (*Cleaning agent*)

4.5.5.3.3. Coagulación

Se ha utilizado el autoanalizador coagulométrico ACL TOP 700 (IZASA). Para la determinación de Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA), se usó el método de turbidimetría. Se activan las 2 vías de coagulación tanto extrínseca (mide TP) como intrínseca (mide TTPA) en el coagulómetro para que el fibrinógeno, in vitro, pase a fibrina (forme un coágulo).

- Material para TP: Recombiplastin 2G (Tromboplastina de alta sensibilidad compuesta de factor tisular recombinante humano)
- Materiales para TTPA : SynthASil (Reactivo compuesto de fosfolípidos sintéticos de alta calidad) y cloruro cálcico
- ** La casa comercial IZASA se denomina WERFEN en la actualidad.

4.5.5.3.3.1. Rangos de referencia

- Leucocitos : 3,5-11,5 ($\times 10^3$ /microL)

- Hematíes : 4,0-6,0 ($\times 10^3$ /microL en hombre y 3,7-5,0 ($\times 10^3$ /microL en mujer)
- Plaquetas : 120-400 ($\times 10^3$ /microL)
- TP : 8,5-15 seg
- TTPA: 25,6-38,5 seg

4.5.5.4. Relacionadas con el equilibrio ácido-base

Se midió en el postoperatorio inmediato y a las 48 h las variables incluidas en una gasometría venosa estándar: pH, presión parcial de dióxido de carbono (en mmHg, en adelante pCO₂), exceso de base (en mmol/L, en adelante EB), y bicarbonato estándar (en mmol/L, en adelante Bic).

Para la realización de la gasometría venosa se utilizó el analizador de gases, marca Radiometer Copenhagen, modelo ABL-700. pH y pCO₂ son medidos por electrodos selectivos por potenciometría directa. Bicarbonato y Exceso de Base son parámetros derivados, no se miden directamente. Ambos se obtienen de los valores de pH y PCO₂.

4.5.5.4.1.1. Rangos de referencia (90)

- pH venoso :7,32 – 7,42
- PCO₂ venoso: 40 – 50 mm Hg
- Bicarbonato : 23 -29 mmol/L
- Exceso de Base: (-2,5) a (+2,5)

4.5.5.5. Relacionadas con la función renal

4.5.5.5.1. Determinación del filtrado glomerular al ingreso.

Se realizó el cálculo de aclaramiento creatinina mediante la fórmula MDRD-4 al ingreso, para la detección de los pacientes con ERC terminal preexistente (73).

4.5.5.5.2. Determinación de la creatinina y el filtrado glomerular basal.

Se realizó el cálculo de aclaramiento creatinina mediante la fórmula MDRD-4 con el mejor dato de creatinina obtenido durante el periodo de observación, asumiendo que sería el mejor estimador de la función basal, puesto que en muchos casos no se disponía de este dato previo al ingreso (15).

4.5.6. Intervalos de tiempo.

Se recogieron los siguientes tiempos: entre la caída y el ingreso (en horas), entre el ingreso y la intervención quirúrgica (en horas), tiempo quirúrgico total (incluye desde la llegada del paciente a quirófano hasta la salida del mismo, en minutos), duración de estancia en URPA (en horas) y duración del ingreso (en días).

4.5.7. Clasificaciones de riesgo perioperatorio

Se clasificó a los pacientes según el *New Mobility Score* (puntuación de 0 a 9, en adelante NMS) (7), la *American Society of Anesthesiologists Physical Status* (puntuación de I a V, en adelante ASA) (92) y la *Revised Cardiac Risk Index* (de 0 a 6, en adelante RCRI) (6,64) .

También se calculó la puntuación según la escala *Orthopedics Physiologic and Operative Severity Scale for enUmeration of Mortality and Morbidity* (en adelante POSSUM-orthopedics) y la mortalidad predicha por la misma (93).

Con intención puramente explicativa se categorizó la variable NMS de la siguiente manera Bajo riesgo si la puntuación era mayor de 6 y de Alto Riesgo si era igual o menor de 6 puntos.

4.5.8. Clasificación de lesión renal aguda (AKI)

4.5.8.1. Sistema RIFLE

Se clasificó a los pacientes utilizando la creatinina basal estimada (la mejor del periodo de observación) y la peor creatinina del postoperatorio. Inicialmente se utilizó también el criterio de diuresis, pero la alta prevalencia hizo pensar que la oliguria pudiera estar reflejando hipovolemia oculta más que verdadero deterioro de la función renal por lo que se ha usado únicamente el criterio de creatinina. Se asignó la peor puntuación posible en caso de que el aumento absoluto o relativo de creatinina resultara en puntuaciones diferentes (94).

4.5.8.2. Clasificación AKIN

Se clasificó a los pacientes utilizando la creatinina medida en URPA y la creatinina a las 48 h del postoperatorio. Inicialmente se utilizó también el criterio de diuresis, pero al igual que con la escala RIFLE se descartó su uso por idénticos motivos. Se asignó la peor puntuación posible en caso de que el aumento absoluto o relativo resultaran en puntuaciones diferentes (95).

4.6. Entrevista verbal dirigida y estructurada

4.6.1. Con el paciente

Se realizó durante la evaluación preanestésica. El objetivo fue recoger el tiempo transcurrido entre la fractura y la llegada al hospital, la ausencia de criterios de exclusión, la movilidad previa a la fractura (según escala NMS) y la presencia de complicaciones preoperatorias. Asimismo se realizó anamnesis dirigida a detectar síntomas o signos referidos de rabdomiolisis previa a la fractura (mialgias, orinas oscuras...)

4.6.2. Con el anestesiólogo presente en la intervención quirúrgica

Se realizó el mismo día de la intervención con el objetivo de recoger las variables hemodinámicas (TAM, FCmin, FCmax e hipotensión que requiriese tratamiento con fármacos), la hemorragia estimada (mL) y la diuresis intraoperatoria (mL) y se contrastó con la información disponible en el registro anestésico electrónico (Picis).

4.7. Recogida y registro de los datos

4.7.1. Cuaderno de recogida de datos

La información de cada paciente incluido en el estudio fue recogida en un cuaderno de recogida de datos (CRD) (Anexo 1).

Cada CRD fue codificado numéricamente para asegurar la confidencialidad de los datos

4.7.2. Base de datos

Se creó una base de datos en Excel 2010 y se gestionó con total confidencialidad. Para minimizar errores en la introducción de los datos en el archivo Excel, se definió para algunos campos un formato predeterminado o una lista desplegable cuando era apropiado.

4.8. Fuentes de información

4.8.1. Historia clínica electrónica

La información sobre las variables demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes se recogió a partir de la historia clínica electrónica (en adelante HCE) de cada paciente. La información de los diagnósticos de alta o en el caso de muerte intrahospitalaria los diagnósticos de causa de la misma, se obtuvieron de las notas de alta y epicrisis, respectivamente (Programa HP-Doctor). Los datos relativos a la presión arterial, diuresis, soluciones hidroelectrolíticas administrados, transfusión de hemoderivados se

recogieron también a partir de la HCE, en la sección de notas de evolución y constantes de enfermería (Programa Gacela).

La información sobre los medicamentos habituales del paciente se tomo de la HCE y se contrasto con los pacientes durante la evaluación preanestésica.

La información de los medicamentos administrados durante la estancia preoperatoria y postoperatoria en planta se tomo de la hoja de prescripción electrónica. La relativa a los medicamentos administrados durante la intervención quirúrgica y la estancia en URPA se tomo de la hoja electrónica de anestesia y de estancia en URPA (Programa Picis).

El centro donde se realizó el estudio dispone desde su apertura de un sistema electrónico de historia clínica que reúne toda la información de cada paciente. En ella se registra la información sobre la evolución clínica del paciente durante el ingreso, las visitas de seguimiento o los episodios de urgencias. Además se incorpora la información de las pruebas de imagen o laboratorio, los procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados, así como la información de la medicación prescrita, las constantes vitales, balance hídrico, etc. Adicionalmente, tiene interconexión con los registros de atención primaria y del resto de centros públicos de la isla de Mallorca, permitiendo el acceso a informes de ingreso y alta y a los tratamientos prescritos.

4.9. Tamaño de la muestra

Para realizar el cálculo de la muestra acorde con el diseño del estudio (contraste de hipótesis, estudio de cohortes), necesitamos conocer la distribución de las cifras de creatinquinasa en plasma en el postoperatorio de la fractura de cadera. Desgraciadamente este dato no estaba disponible en estudios previos. Por este motivo realizamos una aproximación inicial del cálculo muestral como si de una estimación de prevalencia de deterioro renal se tratase, tomando el nivel más bajo de la escala AKIN (aumento de creatinina de al menos 0,3 mg/dL).

Según estudios previos la desviación típica de la creatinina plasmática es de 0,20 mg/dL para mujeres y 0,23 mg/dL para hombres (96). Deseamos una precisión de 0,2 mg/dL en la estimación de nuestros parámetros con un nivel de confianza del 95%; usaremos la desviación estándar del grupo masculino que nos dará una estimación más conservadora del tamaño muestral. Para un riesgo $\alpha=0,05$ y una potencia del 80% (riesgo $1-\beta$) la muestra necesaria resultó ser de 33 sujetos.

Una vez recogida nuestra muestra de 49 sujetos pudimos calcular las tasas de "expuestos" y "no expuestos" y la razón entre los mismos. Con las proporciones obtenidas de deterioro renal en ambos grupos (expuestos y no expuestos) pudimos estimar el tamaño muestral, con riesgo $\alpha=0,05$ y una potencia del 80%.

4.10. Análisis estadístico

Los datos se recogieron en una base de datos en formato Excel 2010 diseñada a tal efecto, para posteriormente ser analizados con los paquetes estadísticos SPSS versión 21. (SPSS, Chicago, IL) y Stata versión 12 (StataCorpLLC, Texas).

En el análisis descriptivo se realizaron test exploratorios de normalidad de las variables cuantitativas (test de *Kolmogorov-Smirnov*) e histogramas, así como las estimaciones de tendencia central y dispersión para todas las variables, basadas en recuento o momento según procede. Se observaron diferencias en las variables estudiadas por sexo, por lo tanto la estadística descriptiva se presentó separada para ambos sexos.

En el análisis univariado se realizaron contrastes de hipótesis para las variables a estudio y todas las posibles variables de confusión con tests paramétricos (test T de Student o ANOVA para las cuantitativas) o no paramétricos según correspondiera (U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, o Chi-cuadrado, y test exacto de Fisher según procediera para las variables cualitativas).

A *posteriori* se construyeron diversos modelos de regresión logística y logística ordinal que nos permitieron ajustar por las variables que, según los resultados del análisis univariado y los conocimientos científicos previos, resultaron sospechosas de causar efectos de confusión. Las variables

entraron en bloque en el modelo máximo (variables confundidoras o modificadoras) y se fueron descartando con el método condicional hacia atrás, usando los criterios de máxima razón de verosimilitud y significación estadística. El propósito fue evaluar el efecto de las diferentes covariables sobre la presencia y gravedad de AKI según las escalas RIFLE y AKIN y el diagnóstico al alta de insuficiencia renal aguda (en adelante IRA).

Se verificó que las variables independientes no presentaran niveles significativos de colinealidad al construir los modelos de regresión logística. Se comprobó que la variable dependiente cumpliera la asunción de riesgos proporcionales entre sus categorías antes de aplicar la regresión logística ordinal.

Se construyeron curvas ROC para definir el nivel de creatinquinasa postoperatoria que predice con mayor sensibilidad y especificidad (maximización del área bajo la curva de las curvas ROC, en adelante AUC), ajustado por los posibles confusores, lo siguiente:

- el diagnóstico al alta de IRA
- puntuación diferente de 0 en la escala AKIN
- puntuación diferente de 0 en la escala RIFLE

Se intentó comparar las tasas de morbilidad y mortalidad entre el grupo con y sin lesión renal aguda, y con y sin diagnóstico de IRA, mediante el test exacto de Fisher.

Se consideró significativa una $p < 0,05$.

4.11. Aspectos éticos y legales. Protección de los sujetos participantes

4.11.1. Confidencialidad

El estudio se realizó cumpliendo la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal 15/1999.

La identidad de los pacientes fue codificada en los documentos de estudio y sólo esta investigadora y dos colaboradores tuvieron acceso a los datos personales de identificación, cuando los procedimientos de verificación de datos así lo exigieron.

A todos los pacientes se les informó de que sus datos serían incorporados a una base de datos informática la cual sólo se emplearía con finalidad de investigación clínica, y que el paciente no podría ser identificado de ninguna forma en dicha base de datos. La base de datos esta inscrita en la Agencia Española de Protección de Datos (Nombre del archivo ESTUDIO PROSPECTIVO CK-FR-FXC con código de inscripción 2102790595).

Todos los datos consignados en los CRD fueron tratados de forma confidencial.

4.11.2. Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado para la recogida y análisis de la información de forma escrita (Anexo 2)

4.11.3. Evaluación del Comité Ético

Tras aprobación del Comité de Investigación del Hospital Son Llàtzer y del Comité Ético de Investigación Clínica de les Illes Balears (CEIC-IB, Expediente IB 1460/10) se empezó el periodo de estudio. El estudio se llevó a cabo según los principios que emanan de la Declaración de Helsinki y las normas de la buena práctica médica.

4.11.4. Ayudas económicas

El presente estudio recibió una Beca para Proyectos de Investigación Clínica y Epidemiológica de la *Conselleria de Salut i Consum de les Illes Balears* con número DGAVAL_PI_016/10, en la convocatoria del año 2010.

5. RESULTADOS

5. Resultados

5.1. Estadística descriptiva

Hemos analizado una muestra de 49 pacientes con inclusión prospectiva para tratamiento quirúrgico de una fractura de fémur proximal en un hospital terciario de Palma de Mallorca.

Pacientes excluidos. Se han excluido del análisis aquellos casos en los que por falta de seguimiento (por muerte u otros motivos) no se pudieron calcular ninguna de las variables respuesta (AKIN o RIFLE); en total suman 3 casos. Sí se han tenido en cuenta en el análisis de mortalidad y en el análisis del diagnóstico de IRA.

5.1.1. Datos demográficos

La edad media de los pacientes fue de 84,74 ($\pm 6,69$) años –media y desviación estándar-, siendo un 26,5% hombres. La media de edad en las mujeres es de 85,08 ($\pm 6,31$) años y en hombres de 83,84 ($\pm 7,82$) años, no siendo esta

diferencia estadísticamente significativa ($p=0,579$) en el test U de Mann-Whitney.

5.1.2. Peso

La media del IMC nos da un resultado que cae ligeramente dentro del rango de sobrepeso 25,53 ($\pm 3,61$). La media del IMC en ambos grupos no presenta diferencias significativas (t de Student, se asumen varianzas iguales, $p=0,629$).

Tampoco se hallan diferencias estadísticamente significativas cuando estratificamos según el nivel de obesidad en peso normal, sobrepeso, obesidad grado I y II (Chi cuadrado con test exacto de Fisher, $p=0,229$).

(ver Figura 1a en el Anexo A)

5.1.3. Tipo de Fractura, tipo de Intervención Quirúrgica y tiempo transcurridos.

Existen diferencias en cuanto al tipo de fractura según el sexo, aunque no son estadísticamente significativas (Chi cuadrado y test exacto de Fisher $p=0,308$).

En ambos grupos la fractura más frecuente es la pertrocantérea seguida de la subcapital, pero en el grupo masculino la primera tiene menor representación.

(Ver Figura 2a y Tabla 1a en el Anexo A)

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas en la distribución del tipo de intervención entre ambos sexos, aunque se observa una tendencia a una mayor frecuencia de artroplastia en el grupo masculino, que no es estadísticamente significativa. El tipo de intervención realizada está

determinada por el tipo de fractura que presenta el paciente en la inmensa mayoría de los casos.

Tabla 8. Tiempo quirúrgico total en función del tipo de intervención.

Tipo de intervención	Tiempo quirúrgico total x(DE)	p [§]	n
PFN/TFN	78,75(30,96)	0,011	24
Hemiartroplastia	115,91(49,48)		11
Artroplastia	158,75(56,33)		4
DHS	77,50(30,96)		4
Tornillos canulados**	115,00(49,48)		2
Clavo intramedular*	90		1

PFN/TFN: proximal femoral nail system/Titanium Throcanteric Fixation Nail System, DHS: Dynamic Hip Screw. [§] Test de Kruskal Wallis significación asintótica (*) 2 casos (**)1 caso.

Existen diferencias significativas en la duración de la intervención según el tipo de técnica realizada, como es esperable (ver Figura 3a en el Anexo A)

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas en los tiempos peri-fractura, peri-intervención ni en la duración de la estancia hospitalaria entre ambos sexos (ver tabla 2a en el anexo A)

Llama la atención la dispersión de la variable “tiempo entre el ingreso y la intervención”, por lo que se decidió estratificar según la existencia o no de descompensación preoperatoria, por sospechar que pudiera ser un factor de confusión. Además se han testado el resto de intervalos temporales.

Tabla 9. Tiempos transcurridos según la presencia de descompensación preoperatoria.

Tiempos	Sin descompensación Me(RI)	n	Descompensación preoperatoria Me(RI)	n	p
Fractura e ingreso hospitalario (h)	2(5)	19	1(1,2)	15	0,301
Retraso quirúrgico (h)	37(58)	29	48 h(36)	15	0,374
Duración de la intervención (min)*	97,26(41,15)	29	94,33(37,27)	15	0,817
Estancia en URPA (h)	3(1,5)	29	3(2,5)	15	0,277
Duración del ingreso (d)	7(4)	31	10(4)	15	0,016

* Datos en x (DE) y T-student, resto test U de Mann Whitney con significación exacta

La estancia hospitalaria es mayor en el grupo que sufrió descompensación preoperatoria, siendo la diferencia estadísticamente significativa. El retraso quirúrgico es menor en el grupo sin descompensación, pero esta diferencia no alcanza la significación estadística. La aparición de descompensación preoperatoria no se ve afectada por el tiempo entre fractura e ingreso. Tampoco parece haber relación con la duración de la cirugía ni con la estancia en URPA.

5.1.4. Características de los pacientes al ingreso

No se observan diferencias estadísticamente significativas en las distribuciones de los antecedentes patológicos según el sexo, con la excepción de una tendencia casi significativa a una mayor proporción del antecedente de

cardiopatía isquémica en el grupo masculino ($p=0,070$). Observamos otras tendencias para la ICC, la ECV y la ERC en el mismo sentido, que no son estadísticamente significativas. No se detectó ningún caso de estenosis de la arteria renal, mieloma múltiple, hiperoxalemia o enolismo activo (ver tabla 3a en el Anexo A).

A pesar de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos para las escalas de riesgo perioperatorio como el ASA, la NMS (ni en puntuación bruta ni en la categorización en alto y bajo riesgo), ni en el RCRI, podemos describir ciertas tendencias. El grupo femenino puntúa peor que el masculino en la escala NMS (menor movilidad), pero el grupo masculino lo hace en la RCRI (mayor puntuación, por tanto mayor riesgo cardiovascular). Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad predicha por la escala POSSUM (ver tabla 4a en el Anexo A).

Tabla 10. Mortalidad y morbilidad predicha (escala POSSUM) y grado ASA.

ASA	Morbilidad en la escala POSSUM (%) \bar{x} (DE)	p	Mortalidad en la escala POSSUM (%) \bar{x} (DE)	p
II	36,81(12,31)	0,029	6,88(3,97)	0,006
III	48 h,60(19,51)		11,88(8,02)	
IV	71,50(-)*		19,50(-)*	

*un solo caso. Prueba Kruskal-Wallis con significación asintótica

Tanto la morbilidad como la mortalidad predicha por la escala POSSUM son diferentes en los distintos estratos de la clasificación ASA. Las medias de ambas predicciones ascienden conforme aumenta el grado ASA, sugiriendo una correlación positiva entre ambos sistemas de clasificación.

Figura 1. Distribución de mortalidad predicha por la escala POSSUM en función del grado en la escala ASA (ANOVA de un solo factor, $p=0,012$)

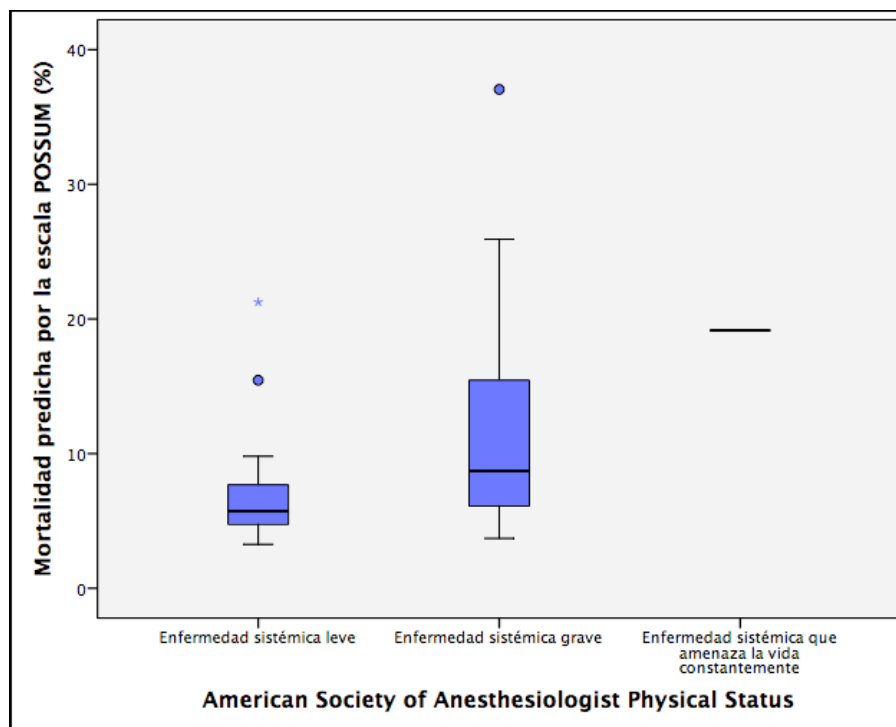
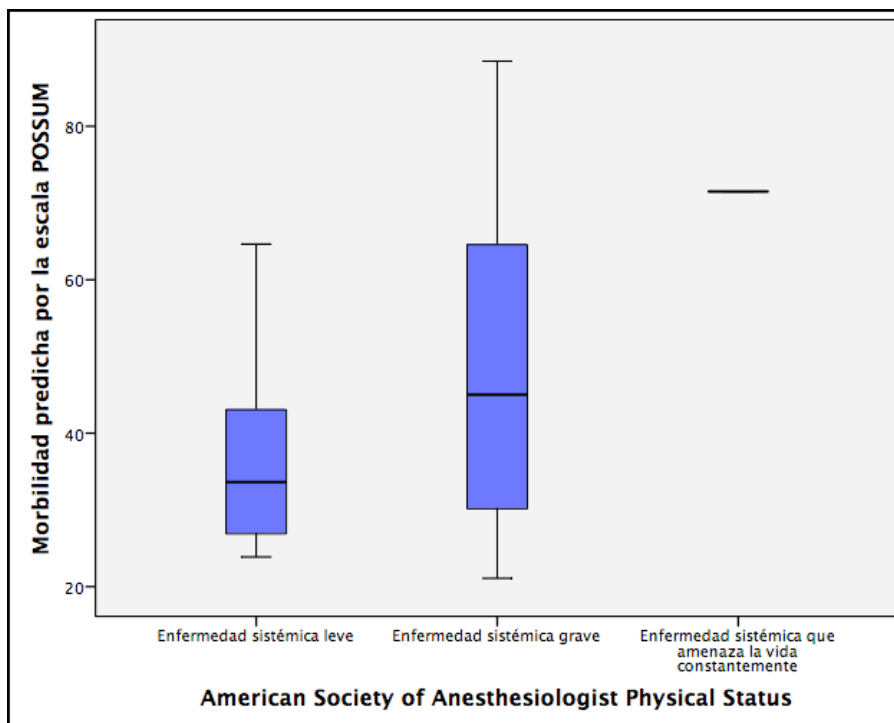


Figura 2. Distribución de la morbilidad predicha por la escala POSSUM en función del grado ASA (ANOVA de un solo factor, $p=0,014$)



5.1.5. Tratamiento habitual

Respecto de la medicación habitual de los pacientes podemos destacar que casi un 50 por ciento de los pacientes está en tratamiento con IECA o ARAII, más de un 40% toma diuréticos de forma habitual y casi otro 40% antiagregantes plaquetarios. No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la toma crónica de medicamentos entre ambos sexos, aunque el valor de p se aproxima a la significación para la toma de corticoides, siendo más frecuente en el grupo masculino (ver tabla 5a en el Anexo A)

Tabla 11. Datos analíticos al ingreso.

Variable	Global Me(RI)	Masculino Me(RI)	Femenino Me(RI)	P
Hb al ingreso (g/dL)	12,40(2,30)	13,20(1,10)	11,95(2,20)	0,002
Cr al ingreso (mg/dL)	0,88(0,43)	0,88(0,58)	0,90(0,38)	0,634
U al ingreso (mg/dL)	50,00(24,00)	50,00(16,00)	47,50(28,00)	0,951
CK al ingreso (UI)	68,50(67,50)	67,00(65,00)	70,00(71,00)	0,779
Mb al ingreso (ng/mL)	71,20(63,80)	64,00(118,00)	71,40(69,13)	0,774
FG MDRD4 al ingreso (ml/min/1.73m2)*	71,00(25,05)	84,21(29,20)	66,70(24,66)	0,042
Estimación del FG basal MDRD4 (ml/min/1.73m2)*	97,52(37,42)	118,69(45,14)	87,89(36,52)	0,018

**Datos expresados en x(DE), T-student se asumen varianzas iguales, resto test U de Mann Whitney con significación exacta. Hb: hemoglobina, Cr: creatinina, U: urea, CK: creatinquinasa, Mb: mioglobina, FG MDRD4: filtrado glomerular calculado con la formula Modified Diet in Renal Disease 4.*

La media de hemoglobina de Hb es 1,25 g/dL mayor en el grupo masculino, con una $p=0,002$, congruente con la diferencia fisiológica de las cifras de hemoglobina entre sexos. A pesar de esta diferencia ambas medias están dentro de los valores normales para la edad y el sexo.

La media de FG estimado basal y al ingreso es un 35 y 27% mayor en el grupo masculino respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,042$ y $0,018$ respectivamente).

5.1.6. Periodo preoperatorio

No existen diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de descompensación preoperatoria entre ambos sexos.

No se detectó ningún caso de infección activa o sepsis en el preoperatorio, descompensación de diabetes mellitus, enfermedad tromboembólica o edema agudo de pulmón. La complicación preoperatoria más frecuente fue el deterioro agudo de la función renal o el empeoramiento de una ERC previa, observamos cuatro casos (8,2%) (ver tabla 6a en el Anexo A)

No se encuentran diferencias entre ambos sexos en cuanto a la adecuación y tipo de sueroterapia preoperatoria, ni al número de concentrados transfundidos. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en la trombopprofilaxis o la antibioterapia profiláctica (Chi cuadrado y test exacto de Fisher).

En general, la sueroterapia es adecuada (73,50%), el cristaloiide más infundido es el suero fisiológico (66%), el antibiótico profiláctico más administrado es una cefalosporina (79,60%), se administra trombopprofilaxis preoperatoria al 87,80% de los pacientes y la inmensa mayoría de pacientes (93,9%) no precisa de hemoderivados en el preoperatorio (ver tabla 7a en el Anexo A).

Ningún paciente recibió anticoagulantes orales en el preoperatorio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la medicación administrada en el preoperatorio entre ambos sexos. Es destacable que un 37,5% de la muestra recibe AINE en el preoperatorio y que un 57,14% y un 60% no interrumpe la terapia con IECA y ARAll al menos 24 h antes de la cirugía, respectivamente (ver tabla 8a en el anexo A)

5.1.7. Datos de la intervención quirúrgica

La gran mayoría de los casos se realizan bajo anestesia intradural y en posición de decúbito lateral. No se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos respecto a la técnica anestésica ni a la posición quirúrgica.

Tampoco se objetivan diferencias estadísticamente significativas en el tiempo quirúrgico total según el sexo (ver tablas 9a y 10a en el Anexo A)

La hemorragia quirúrgica estimada es diferente para cada tipo de intervención, siendo aproximadamente el doble en hemiartroplastia y artroplastia de cadera respecto de las intervenciones tipo PFN/TFN o DHS. Esta diferencia no alcanza la significación estadística (ver tabla 11a en el Anexo A)

En total, 27 pacientes recibieron HEA6% durante la cirugía, lo que significa un 62,79% de la muestra. Todos recibieron antibióticos profilácticos durante la inducción anestésica. No se encuentran diferencias significativas en el tipo y volumen de sueroterapia intraoperatoria recibida entre ambos sexos, así como tampoco en la profilaxis antibiótica recibida (ver tabla 12a en el Anexo A).

Un 40% sufrió al menos un episodio de hipotensión arterial que no se resolvió únicamente con volumen y precisó tratamiento con fármacos vasoactivos. La media de la hemorragia quirúrgica estimada fue de 291 (± 162) mL y sólo un 4,4% de pacientes precisó transfusión intraoperatoria de hemoderivados. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre sexos en los datos hemodinámicos, ni en la hemorragia quirúrgica estimada, ni en el

número de concentrados de hematíes transfundidos durante la intervención (ver tabla 13a en el Anexo).

5.1.8. Estancia en Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA)

El tipo de solución hidroelectrolítica más empleada en URPA es el ringer L lactato y en segundo lugar el suero salino isotónico. Nueve pacientes (13,95%) recibieron HEA6% durante su estancia en URPA.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la sueroterapia (volumen y composición), la antibioterapia y la analgesia administrada en URPA (test U de M-W para las variables continuas, el resto Chi-cuadrado con test exacto de Fisher) (ver tabla 14a en el Anexo A).

La gran mayoría de pacientes (88,90%) no presenta episodios significativos de hipotensión, ni de oliguria (84,40%), ni precisa transfusión de hemoderivados (75,60%).

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas en la hipotensión arterial, la oliguria, ni la temperatura. A pesar de una tendencia a una mayor tasa de transfusión en la URPA en el grupo femenino, esta diferencia no es estadísticamente significativa (test U de Mann Whitney, T de Student y Chi cuadrado y test exacto de Fisher según corresponda) (ver tabla 15a en el Anexo).

Al analizar los valores analíticos en el postoperatorio inmediato observamos un descenso de la Hb media de 2,35 g/dL (probablemente relacionado con la hemorragia previa a la fijación de la fractura y con el acto quirúrgico) y un aumento de más del 65% de la mediana de creatinquinasa respecto de los valores al ingreso. Los cambios de las medias de creatinina plasmática (0,88 y 0,80 mg/dL al ingreso y en el postoperatorio inmediato respectivamente) y urea no son clínicamente relevantes.

No se objetivan diferencias significativas entre ambos sexos en los datos analíticos del postoperatorio inmediato (Test U de M-W, T de Student según corresponda) (ver tabla 16a en el Anexo A).

5.1.9. Primer día postoperatorio.

La mayoría de los pacientes no experimenta episodios de hipotensión arterial u oliguria (89,10% y 58,70% respectivamente) y los que lo hacen responden a optimización de la volemia en la mayoría de los casos. La sueroterapia se considera adecuada en el 89,10% de los casos (se considera adecuado un volumen de al menos 20 ml/kg). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la presentación de hipotensión arterial, oliguria o el volumen de diuresis, allí donde se ha podido comparar. Tampoco alcanza la significación estadística la diferencia en los concentrados de hematíes transfundidos, a pesar de que se mantiene la tendencia a un mayor número de concentrados transfundidos en el grupo femenino (el 100%

de los hombres no recibe hemoderivados, mientras que una mujer recibe un concentrado de hematíes y dos reciben 2) (Test U de M-W con significación exacta, test exacto de Fisher). El menor número de casos para la variable diuresis en el turno de mañana se debe a que la mayor parte de las cirugías se realizan durante este periodo (ver tabla 17a en el anexo A)

Tabla 12. Datos analíticos primer día postoperatorio.

Variables	Global Me(RI)	Masculino Me(RI)	Femenino Me(RI)	p Exacta
Cr a las 12 h del postoperatorio ¹ (mg/dL)	0,80(0,50)	0,71(0,30)	0,83(0,57)	0,233
U a las 12 h del postoperatorio ² (mg/dL)	44(25)	41(27)	46(26)	0,585
CK a las 12 h del postoperatorio ³ (U/L)	185(218)	240,50(324,50)	185(167)	0,237
Cr a las 24 h del postoperatorio ⁴ (mg/dL)	0,76(0,45)	0,67(0,57)	0,79(0,43)	0,536
U a las 24 h del postoperatorio ⁵ (mg/dL)	40,50(26)	41,50(39)	39,50(25)	0,339
CK a las 24 h del postoperatorio ⁶ (U/L)	147(144)	275,50(410,80)	137(94)	0,031

Test U de Mann Whitney; ¹N=32, ²N=32, ³N=31, ⁴N=42, ⁵N=42, ⁶N=39 DPO: día postoperatorio. Cr: creatinina, U: urea, CK: creatinquinasa,

Observamos un aumento de la media de la creatinquinasa plasmática medida a las 12 h postoperatorias respecto de la medición al ingreso (2,7 veces mayor) y respecto de la muestra del postoperatorio inmediato (un 64% mayor). En cambio parece que la media a las 24 h empieza a descender (25% descenso) respecto de la medida a las 12 h. De nuevo los cambios en la media de creatinina plasmática son menores a 0,3 mg/dL.

No existe diferencia significativa entre sexos en cuanto a los resultados analíticos realizados en las primeras 24 h del postoperatorio, a excepción de la Creatinquinasa a las 24 h, para la que el grupo masculino presenta una mediana dos veces mayor que el grupo femenino, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

5.1.10. Segundo día postoperatorio

Observamos que en el segundo día postoperatorio hay una incidencia ligeramente superior de episodios de hipotensión arterial significativa (26,60%) respecto del primer día postoperatorio. En su gran mayoría se resuelven con la optimización de la volemia. También la oliguria es más frecuente (40%) con una respuesta menos satisfactoria a la optimización de la volemia (algo menos de un tercio de los casos lo hace). El porcentaje de pacientes que reciben >20ml/kg de soluciones hidroelectrolíticas intravenosas es menor que en el primer día postoperatorio (67,40%) presumiblemente porque se ha reanudado la nutrición por vía oral (ver tabla 18a en el Anexo A).

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre sexos respecto de los datos hemodinámicos, la oliguria, la adecuación y tipo de sueroterapia en el segundo día postoperatorio (Test U de M-W con significación exacta, Chi cuadrado y test exacto de Fisher).

Tabla 13. Datos analíticos del segundo día postoperatorio.

Variables	Global \bar{x} (DE)	Masculino \bar{x} (DE)	Femenino \bar{x} (DE)	P	n
Hb 48 h (g/dL)	9,30(1,07)	8,84(0,69)	9,40(1,12)	0,213	39
Cr 48 h* (mg/dL)	0,76(0,40)	0,71(0,87)	0,78(0,28)	0,876	39
U 48 h* (mg/dL)	40(26)	47(46)	39,50(25)	0,188	39
CK 48 h* (U/L)	154(181)	393(272)	135,50(119,80)	0,004	28
FG MDRD 48 h (ml/min/1,73m ²)	77,48(36,64)	94,47(49,19)	71,90(24,10)	0,198	39

**Datos en Me(RI) variable de distribución no Normal Hb: hemoglobina, Cr: creatinina, U: urea, CK: creatinquinasa, FG MDRD4: filtrado glomerular calculado con la formula Modified Diet in Renal Disease 4.*

Observamos una reducción modesta de la media de Hb respecto de la medición inmediatamente postoperatoria (0,75 g/dL), lo que parece indicar que persiste cierto grado de hemorragia en el postoperatorio. La media de FG a las 48 h es ligeramente mayor que la medida al ingreso (6 ml/min/1,73m²) pero este cambio no tiene relevancia clínica. Respecto del FG basal la diferencia es algo mayor (20 ml/min/1,73m²) pero el cambio es inferior al 25%. No se observan cambios en la media de creatinina y urea plasmáticas respecto de la cifra preoperatoria, o postoperatoria inmediata, a las 12 h o a las 24 h. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con excepción de la creatinquinasa. La media de la creatinquinasa a las 48 h es más del doble en el grupo masculino, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,004).

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el resto de determinaciones analíticas a las 48 h (test de la U de M-W y T de Student según corresponda) (ver tabla 19a en el Anexo A)

5.1.11. Deterioro renal según criterios RIFLE y AKIN

La prevalencia de AKI según el sistema RIFLE (usando el doble criterio de cambio en la creatinina y presencia de oliguria) en nuestra muestra es del 77%: 22,2% en la categoría R, 51,10% en la categoría I y 4,4% en la categoría F (ver tabla 20a en el Anexo A).

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre sexos en cuanto al deterioro de la función renal medida con el sistema RIFLE.

La prevalencia de AKI según la clasificación AKIN (usando el doble criterio de cambio en la creatinina y presencia de oliguria) en nuestra muestra es del 81,40%: 25,6% en el estadio I, 53,50% en la estadio II y 4,4% en estadio III (ver tabla 21a en el Anexo A).

No se observan diferencias estadísticamente significativa entre sexos en cuanto al deterioro de la función renal medida con la clasificación AKIN.

Debido a que el criterio de diuresis se midió a las 48 h y hemos constatado previamente que ese día del postoperatorio existen indicios de hipovolemia, consideramos que incluir el criterio de oliguria introduce una potencial confusión en la clasificación de la AKI. En general, al no haberse aplicado de forma consistente un protocolo de optimización de la volemia consideramos

que el criterio de creatinina es más específico que el de oliguria. Por este motivo se decide aplicar ambas escalas sin el criterio de diuresis.

Tabla 14. Deterioro de la función renal durante el ingreso según el sistema RIFLE (aplicando el criterio de creatinina)

Variable	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
RIFLE (creatinina)				
Sin aumento de riesgo	26(56,50)	5(41,70)	21(61,80)	0,527
Riñón en Riesgo (R)	15(32,60)	6(50)	9(26,50)	
Riñón con Lesión (I)	4(8,20)	1(8,30)	3(8,80)	
Riñón en fallo (F)	1(2)	0	1(2,90)	

*Test exacto de Fisher

La prevalencia de AKI según el sistema RIFLE (criterio creatinina) en nuestra muestra es del 42,80%: 32,60% en la categoría R, 8,20% en la categoría I y 2% en la categoría F.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre sexos en cuanto al deterioro de la función renal medida con el sistema RIFLE (criterio creatinina).

Tabla 15. Deterioro de la función renal según la clasificación AKIN (aplicando el criterio de creatinina)

Variable	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
AKIN (creatinina)				
No	27(62,80)	8(72,70)	19(59,40)	0,536
Estadio I	13(30,20)	2(18,20)	11(34,40)	
Estadio II	3(6,10)	1(9,10)	2(6,30)	

* Chi cuadrado y test exacto de Chi cuadrado y test exacto de Fisher, AKIN: Acute Kidney Injury Network Classification

La prevalencia de AKI según la clasificación AKIN en nuestra muestra es del 36,30%: 30,20% en el estadio I, 6,10% en la estadio II y ningún caso en el estadio III.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre sexos en cuanto al deterioro de la función renal medida con la escala AKIN.

5.1.12. Diagnóstico de Insuficiencia Renal Aguda según el equipo médico

Tabla 16. Prevalencia del diagnóstico de insuficiencia renal aguda.

Variable	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
IRA	9(18,40)	3(23,10)	6(17,10)	0,687

*Chi cuadrado y test exacto de Fisher, IRA: Insuficiencia renal aguda definida por el equipo médico

El diagnóstico de IRA se reparte de forma similar en ambos sexos.

Si analizamos la concordancia de los dos sistemas de clasificación de AKI entre sí y respecto al diagnóstico de IRA vemos lo siguiente (hay 6 pacientes de los que no disponemos de los tres, 2 de ellos por óbito y 4 por pérdida de datos):

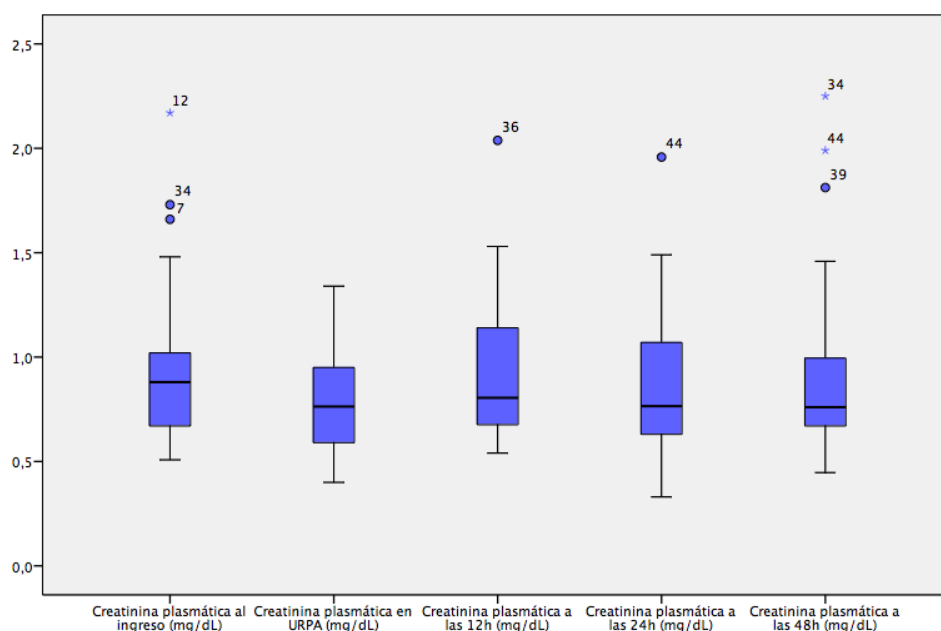
- Los tres sistemas clasifican al paciente de la misma manera en el 53,49%.
- Los sistemas de clasificación de AKI clasifican al paciente de la misma manera en el 76,75%.

Los desacuerdos se pueden desglosar de la siguiente manera:

- (3) 6,98% tienen diagnóstico de IRA con RIFLE y AKIN igual a 0 (la IRA ocurre después de las 48 h postoperatorias).
- (2) 4,65% presentan AKIN igual a 1, mientras RIFLE e IRA son iguales a 0.
- (5) 11,62% presentan RIFLE igual a 1, mientras AKIN e IRA son iguales a 0.

5.1.13. Evolución de la Creatinina, la Creatinquinasa y Mioglobina plasmáticas durante el ingreso

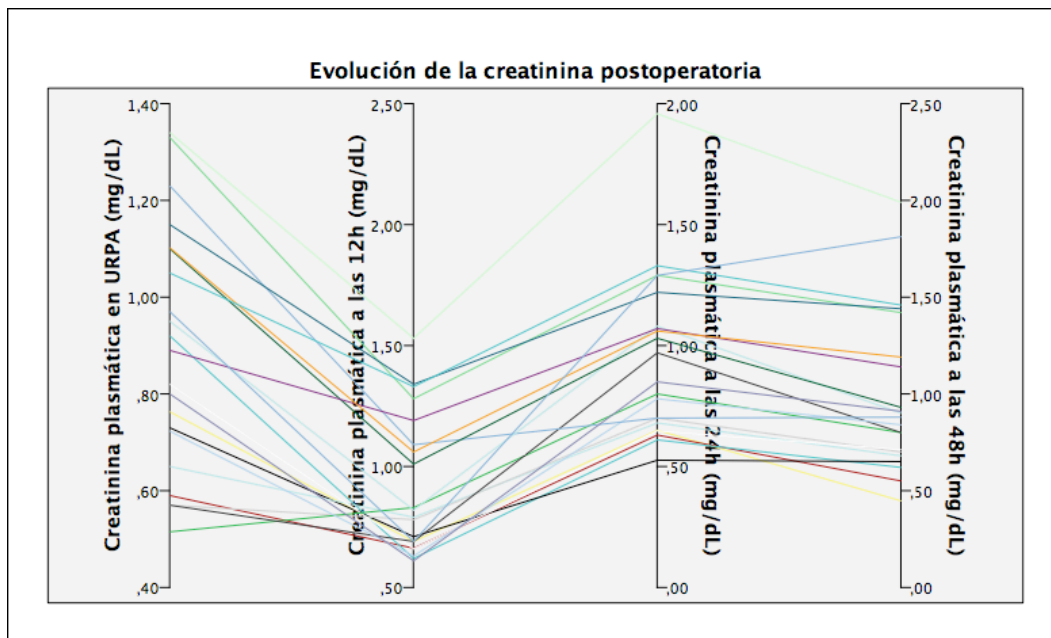
Figura 3. Diagramas de caja de la creatinina plasmática al ingreso y en las primeras 48 h del postoperatorio.



La media más alta de creatinina es la del ingreso, razón por la que no la consideramos adecuada para el cálculo del FG basal. En el postoperatorio la

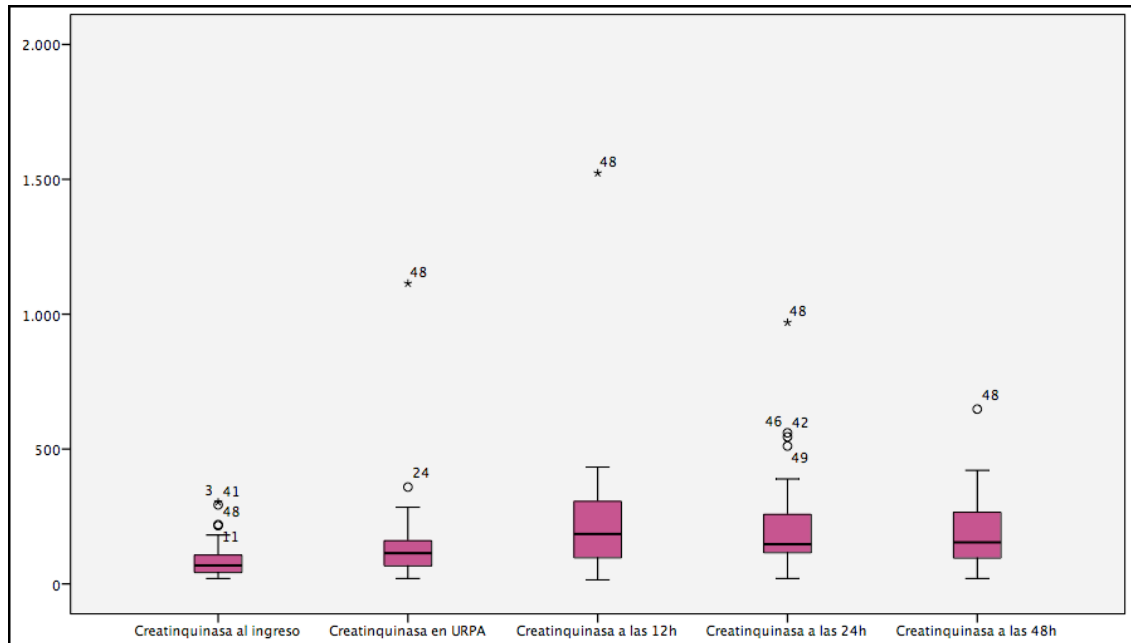
media más alta se observa a las 12 h aunque la determinación a las 24 h presenta una mayor dispersión.

Figura 4. Evolución de la creatinina postoperatoria por caso



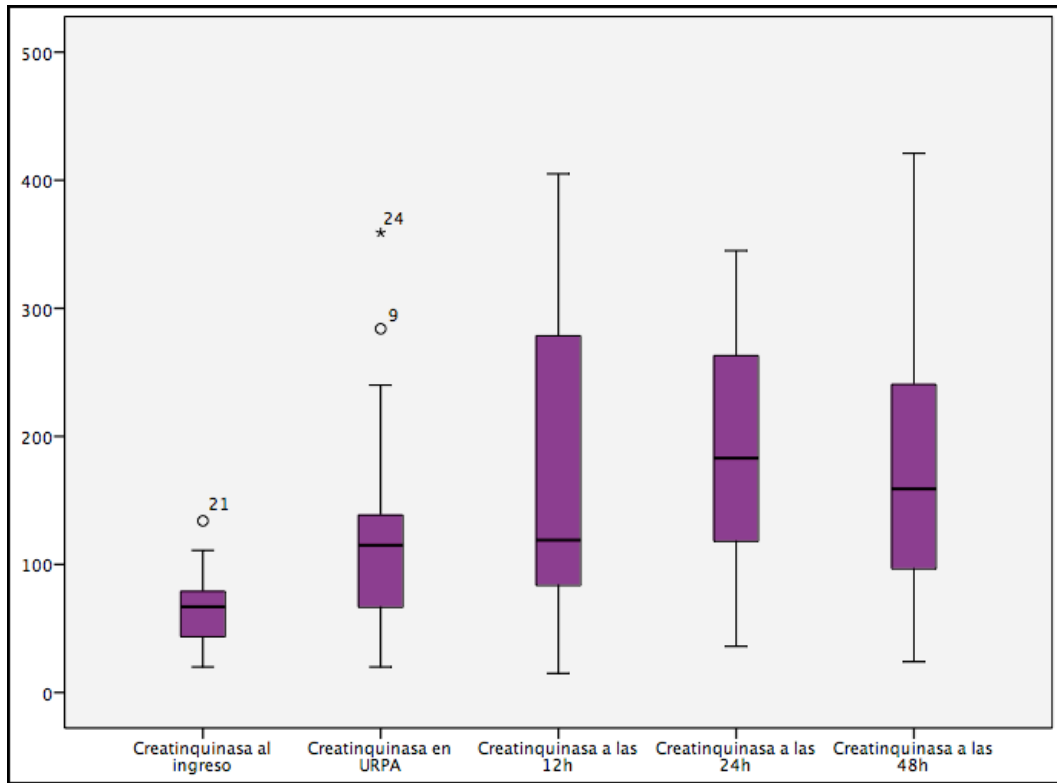
Si nos centramos en el postoperatorio, vemos que la mayor dispersión se da en el postoperatorio inmediato.

Figura 5. Diagramas de caja de la creatinquinasa plasmática al ingreso y en las primeras 48 h del postoperatorio.



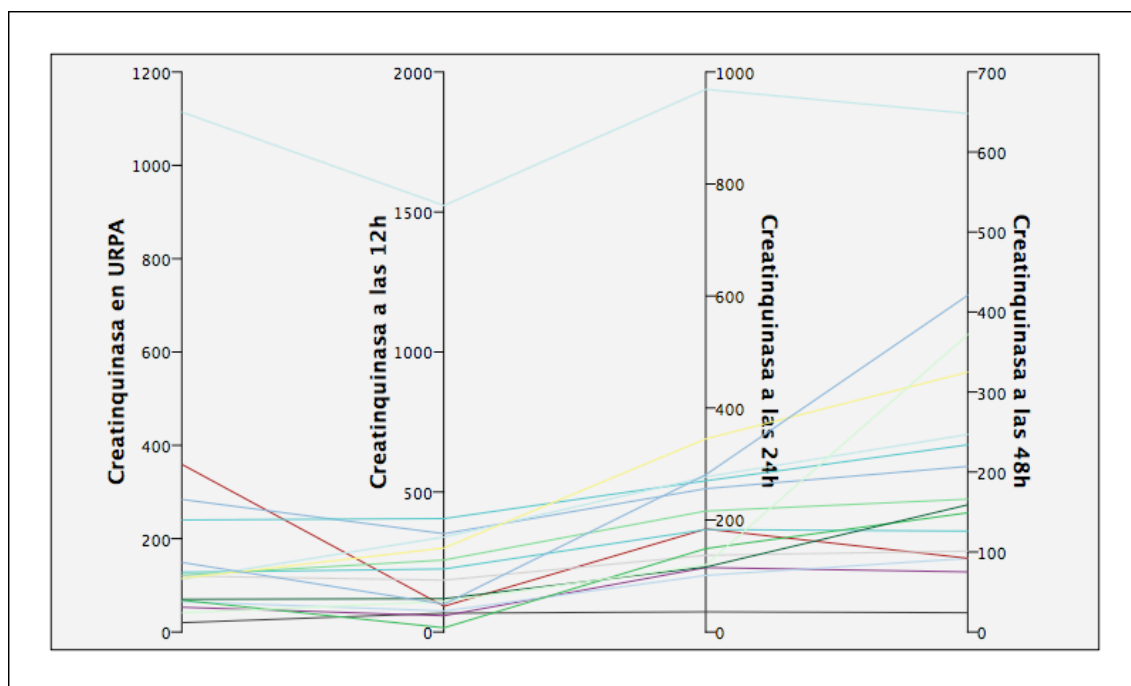
Si, temporalmente filtramos el caso 38, que tiene valores extremos en todas las mediciones de la creatinquinasa plasmática, vemos de forma más clara la evolución de la distribución de la variable creatinquinasa en diferentes momentos.

Figura 6. Diagramas de caja de la creatinquinasa plasmática al ingreso y en las primeras 48 h del postoperatorio (exclusión del caso 38 *outlier*).



La mayor dispersión se da en la medición a las 12 h, pero la media pico ocurre a las 24 h.

Figura 7. Evolución de la creatinquinasa en el postoperatorio por caso.



También en esta gráfica se objetivan las cifras más altas de creatinquinasa plasmática en las determinaciones a las 12 y 24 h.

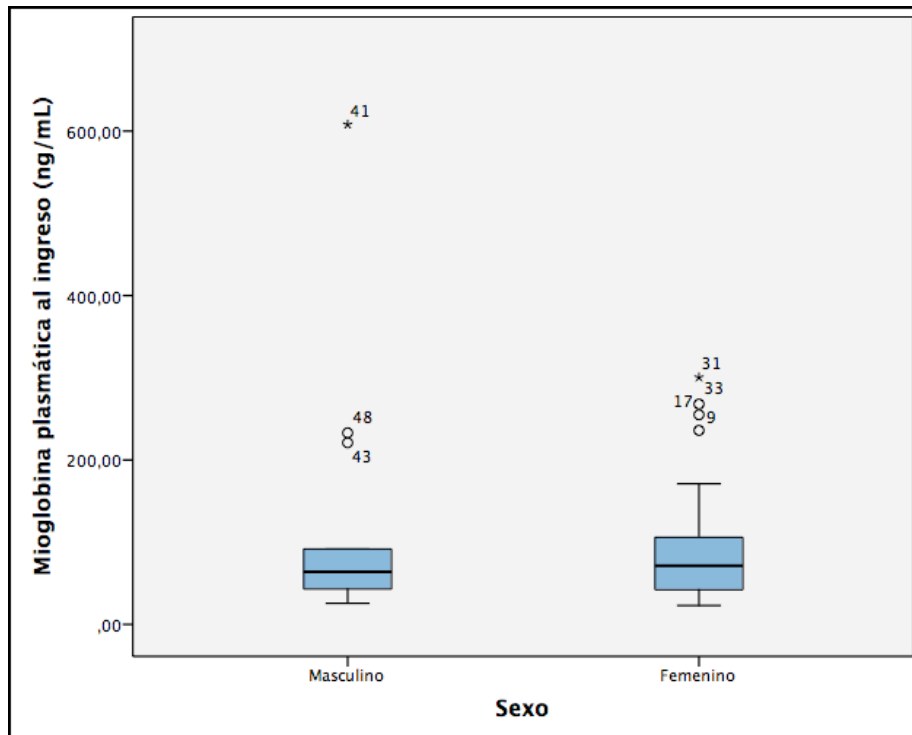
La mioglobina plasmática recogida al ingreso presenta una distribución no normal. Tanto la media como la mediana para ambos sexos se muestran en la siguiente tabla. Se observa que la mediana está dentro del rango de normalidad.

Tabla 17. Distribución de la mioglobina al ingreso

	X(DS)	Me(RI)	% de pacientes por encima LSN	% pacientes por encima de 2LSN
Hombres	123,54(160,56)	64(118)	23,08	23,08
Mujeres	94,88(73,15)	71,4(69,13)	61,77	20,59

LSN: límite superior de la normalidad, 2LSN: dos veces el límite superior de la normalidad

Figura 8. Distribución de la mioglobina al ingreso



La creatinquinasa plasmática recogida al ingreso presenta una distribución no normal. La media y mediana para ambos sexos se muestran en la siguiente tabla. Se observa que ambas están dentro del rango de normalidad.

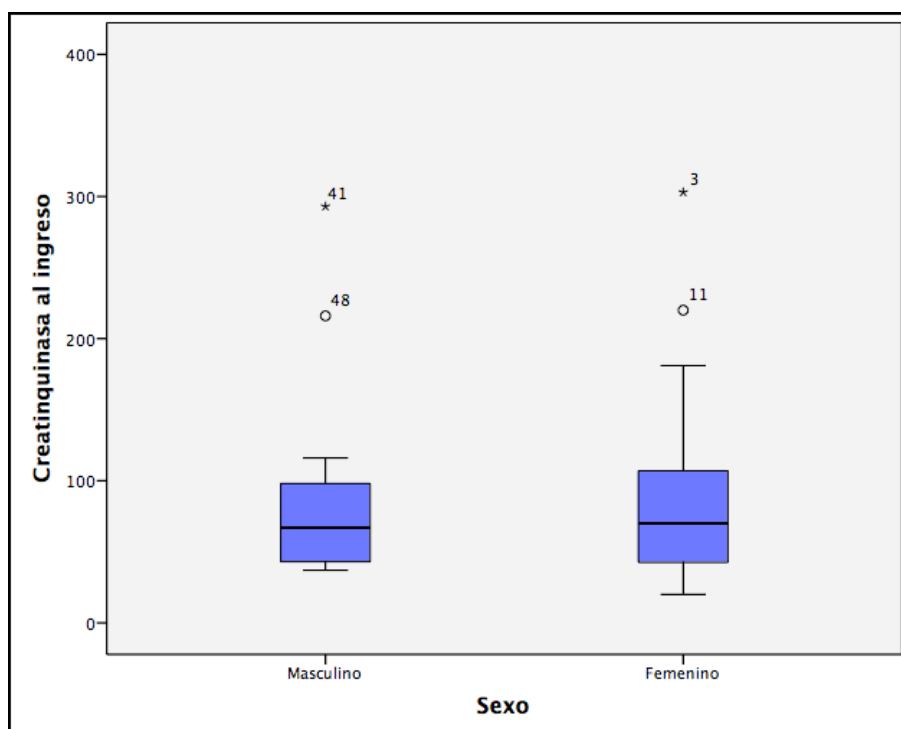
Tabla 18. Distribución de la creatinquinasa plasmática al ingreso

	X(DS)	Me(RI)	% de pacientes por encima LSN	% pacientes por encima de 2LSN
Hombres	95,38(76,88)	67(65)	15,38	0
Mujeres	85,97(62,20)	71,50(69)	17,14	2,86

LSN: límite superior de la normalidad, 2LSN: dos veces el límite superior de la normalidad

No se ha excluido ningún caso por sospecha de rabdomiolisis previa (asociada a un aumento de CK), dado que el único caso que tenía cifras que superaban dos veces el límite superior de la normalidad no tomaba estatinas ni fibratos, no presentaba clínica sugestiva previa a la fractura ni tenía ningún antecedente de miopatías.

Figura 9. Distribución de la creatinquinasa plasmática al ingreso



No se encuentra relación estadísticamente significativa entre superar dos veces el límite superior de la normalidad para la CK o la Mb y la toma de estatinas o fibratos. Existe relación, únicamente para el grupo masculino, entre superar el límite superior de la normalidad de creatinquinasa al ingreso y la toma de estatinas o fibratos con una $p=0,025$ (test Chi cuadrado y test exacto de Fisher).

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas para el grupo femenino o para el hecho de superar el nivel superior de la normalidad de la mioglobina al ingreso.

5.1.14. Datos globales del ingreso

La mediana de la duración del ingreso es 7 días. Un 67,40% de los pacientes presentó al menos un episodio de oliguria durante el periodo de observación. Un 32,60% de los pacientes presentó al menos un episodio de hipotensión arterial significativa durante el ingreso en planta de hospitalización. Casi la mitad de ellos recibieron AINE durante el ingreso, siendo una única dosis lo más frecuente. No se registró ningún caso de administración de aminoglicósidos o contraste yodado (ver tabla 22a en el Anexo A).

No se detectan diferencias entre ambos sexos que sean estadísticamente significativas en ninguna de estas variables (test U de M-W con significación exacta, test exacto de Fisher según corresponda).

Tabla 19. Complicaciones en el ingreso. Morbilidad y mortalidad.

Variables	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
Complicaciones cardiovasculares	6(12,50)	1(7,70)	5(44,30)	1,000
Complicaciones respiratorias	3(6,30)	2(15,40)	1(2,90)	0,174
Insuficiencia renal aguda (diagnóstico médico)	9(18,80)	3(23,10)	6(17,10)	0,687
Anemia aguda	32(71,10)	10(83,30)	22(66,70)	0,460
Evento cardiovascular mayor (combinado SCA, AVC, ICC...)	16(32,70)	5(38,50)	11(30,60)	0,733
Muerte durante el ingreso	4(8,20)	1(7,70)	3(8,30)	1,000
Muerte en los 6 meses post-alta N=45	2(4,44)	0	2(5,60)	1,000

*Chi cuadrado y test exacto de Fisher SCA: síndrome coronario agudo, AVC: accidente cerebrovascular. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

Las tres complicaciones más frecuentes fueron la anemia aguda (71,10%), el evento cardiovascular mayor (32,70 %) y la insuficiencia renal aguda (18,80%).

La morbilidad preoperatoria es del 30% (15 pacientes) y la mortalidad un 4,08%. La morbilidad postoperatoria es del 38,29% (18 pacientes presentaron complicaciones en el curso postoperatorio). Si analizamos la morbilidad durante todo el ingreso vemos que es del 46,94% (23 pacientes presentaron una o más complicaciones perioperatorias). Un cifra muy parecida a la morbilidad media prevista por la escala POSSUM, que es del 46,29% ($\pm 19,51$). No se objetivan diferencias entre sexos para la proporción de complicaciones. Tampoco se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad en el ingreso ni a los 6 meses.

No hemos recogido ningún caso reintervención por hemorragia, infección, hipertensión intraabdominal o sepsis.

Tabla 20. Complicaciones pre y postoperatorias.

Complicaciones preoperatorias	n(%)	Complicaciones postoperatorias	n(%)
IRA	4(8)	ICC descompensada	7(15)
ICC descompensada	3(6)	Anemia Aguda	2(4)
Arritmia nueva	3(6)	Delirium	2(4)
Anemia aguda	3(6)	Hiponatremia	2(4)
Ictericia	2(4)	ITU	2(4)
Enfermedad respiratoria	2(4)	Arritmia nueva	1(2)
SCA	1(2)	Descompensación DM	1(2)
Hiponatremia	1(2)	Transaminasas elevadas	1(2)
Hiperkalemia	1(2)	Embolia grasa	1(2)

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, IRA: insuficiencia renal aguda, SCA: síndrome coronario agudo, ITU: infección del tracto urinario, DM: diabetes mellitus.

No observamos diferencias estadísticamente significativas en la proporción de complicaciones perioperatorias entre sexos. No observamos diferencias estadísticamente significativas en el número de complicaciones perioperatorias en función de la presencia de AKI o IRA (ver tabla 23a en el Anexo A).

La tasa de transfusión es del 42,9%, siendo el momento más probable de transfusión de hemoderivados la estancia en la Unidad de Recuperación Postanestésica. La mediana del número de concentrados de hematíes transfundidos totales es 2(1) (Media 2,19 (\pm 1,17)), en el grupo de los pacientes transfundidos.

No se hallan diferencias significativas entre sexos en cuanto al número de CH transfundidos en cada una de las etapas analizadas, ni tampoco en el global del ingreso. En cambio la tasa de transfusión sí muestra una diferencia estadística y clínicamente significativa entre sexos, con una $p=0,025$. Por lo

tanto, se transfunde a más a las mujeres que a los hombres, pero en el grupo transfundido no hay diferencia en el número de CH transfundidos (ver tabla 24a en el Anexo A).

5.2. Análisis bivariante

5.2.1. Escala RIFLE

Tabla 21. Datos preoperatorios del grupo sin AKI y con AKI según RIFLE

	RIFLE = 0 x(DE)	RIFLE R, I o F x(DE)	p
Edad (años)	83,86(6,39)	83,35(7,17)	0,462
Sexo* (femenino)	21(81,79)	13(65)	0,314
IMC (kg/m2)	25,26(3,45)	25,45(3,08)	0,871
Tipo de fractura*			
Pertrocantérea	9(34,61)	9(45)	0,550
No pertrocantérea	17(65,38)	11(55)	
Intervalo fractura – hospital (h)**	2(6,5)	1(2,3)	0,066
Retraso quirúrgico (h)**	48 h(52)	48 h(72)	0,327
HTA*	22(84,61)	13(65)	0,169
ERC*	2(7,69)	3(15)	0,640
ICC*	5(19,22)	7(35)	0,314
DM*	6(23,08)	6(30)	0,738
Descompensación preoperatoria*	7(26,92)	8(40)	0,527
Toma crónica de*:			
Estatinas	10(38,46)	5(25)	0,365
IECA	7(26,92)	7(35)	0,798
ARAII	6(23,08)	3(15)	0,711
Mantenimiento hasta la intervención de*:			
IECA	5(19,23)	3(15)	1,000
ARAII	2(7,69)	3(15)	0,640
Transfusión preoperatoria de CH:			
0	26(100)	17(85)	0,011
1	0	1(5)	
4	0	1(5)	
5	0	1(5)	
Hb al ingreso (mg/dL)	12,33(1,34)	11,97(2,46)	0,523
Mb al ingreso (ng/mL)**	60,75(55,90)	73,25(74,08)	0,179
CK al ingreso (UI/mL)**	73(74,50)	64,50(61)	0,808
FG basal (ml/min/1.73m2)	87,63(35,63)	102,57(60,60)	0,132
FG al ingreso (ml/min/1.73m2)	70,84(19,89)	53,50(35,55)	0,279
Sueroterapia preoperatoria			
>20ml/kg	21(80,77)	13(65)	0,437
<20ml/kg	2(7,69)	4(20)	
Ninguna	3(11,54)	3(15)	

**n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher **Me(RI) test U de Mann-Whitney, resto T de student. IMC: índice de masa corporal, HTA: hipertensión arterial, ERC: enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, DM: diabetes mellitus, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ARAll: antagonista del receptor de la angiotensina II, CH: concentrado de hematíes, Hb: hemoglobina, Mb: mioglobina, CK: creatinquinasa, FG basal: filtrado glomerular basal estimado, FG al ingreso: filtrado glomerular calculado al ingreso.*

La transfusión de concentrados de hematíes en el preoperatorio únicamente se observó en el grupo con AKI, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$), aunque conviene resaltar que el número de observaciones es pequeño.

Objetivamos un aumento de la proporción de sujetos con AKI en el grupo que no recibió IECA en el preoperatorio, que no es significativo. En cambio la proporción de pacientes con AKI es más del doble de los pacientes que recibieron ARAll en las 24 h previas a la intervención, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

El intervalo entre el traumatismo que ocasiona la fractura y la llegada al hospital es mayor en el grupo sin AKI, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

No se observan diferencias significativas entre el grupo con AKI y el sano según el sistema RIFLE para la edad, el sexo, el IMC, el tipo de fractura, el retraso quirúrgico, los antecedentes médicos, la aparición de descompensación preoperatoria de la patología de base, la medicación

habitual, la sueroterapia recibida en el preoperatorio y los niveles de mioglobina, creatinquinasa, hemoglobina y filtrado glomerular basal o al ingreso, estimados con la fórmula MDRD4 (ver análisis en el anexo B).

Tabla 22. Datos intraoperatorios del grupo sin AKI y con AKI según RIFLE

		RIFLE = 0 x(DE)	RIFLE R, I o F x(DE)	p
ASA-PS				
	II	14(53,85)	10(50)	1,000
	III	12(46,15)	10(50)	
RCRI				
	0,4%	16(61,54)	11(55)	0,208
	0,9%	7(26,92)	5(25)	
	6,6%	3(11,57)	1(5)	
	>11%	0	3(15)	
POSSUM (morbilidad predicha)		36,96(13,64)	48,83(16,54)	0,011
POSSUM (mortalidad predicha)		5,89(1,63)	11,97(7,18)	0,020
Tipo de técnica anestésica				
	Intradural	22(84,62)	19(95)	0,369
	Otros	4(15,38)	1(5)	
Tipo de intervención				
	Hemi o artroplastia	11(42,31)	7(35)	0,763
	Otros	15(57,69)	13(65)	
Duración total de la IQ		98,50(25,39)	97,81(36,74)	0,389
Hemorragia estimada		210(30)	250(273)	0,664
Diuresis intraoperatoria		368,50(207,85)	247,50(270,49)	0,310
Balance de líquidos		455(706,25)	862,50(512,50)	0,356
hidroelectrolíticos				
Hipotensión que requiera		7(28)	10(50)	0,216
vasopresores				
Administración de HEA6%		14(53,85)	12(60)	0,769
Transfusión intraoperatoria de CH:				
	0	25(96,15)	20(100)	1,000
	2	1(3,85)	0	

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher **Me(RI) test U de Mann-Whitney, resto T de student. ASA-PS: American Society of Anesthesiologist Physical Status, RCRI: Reviews Cardiac Risk Index, POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity, IQ: intervención quirúrgica, HEA6%: hidroxietilalmidón al 6%, CH: concentrados de hematíes

Tanto la morbilidad como la mortalidad predicha por la escala POSSUM son mayores en el grupo con AKI ($p=0,011$ y $0,020$ respectivamente). El resto de escalas de riesgo perioperatorio, ASA-PS y RCRI no presentan diferencias estadísticamente significativas.

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con AKI y el sano respecto de las variable operatorias: tipo de anestesia, tipo de intervención y duración de la misma, hemorragia estimada, diuresis, balance de soluciones hidroelectrolíticas, hipotensión arterial que precise fármacos vasoactivos, administración de HEA6% y transfusión de concentrados de hematíes (ver anexo B para análisis detallado).

Tabla 23. Datos en URPA del grupo sin AKI y con AKI según RIFLE

	RIFLE = 0 x(DE)	RIFLE R, I o F x(DE)	p
Estancia en URPA (h)	3,07(1,24)	3,38(1,53)	0,460
Hipotensión arterial			
Responde a volumen	2(7,69)	1(5)	1,000
Precisa vasopresores	1(3,85)	1(5)	
Diuresis			
Primera hora	162,08(200,56)	208,50(229,48)	0,478
Segunda hora	105(123,84)	117,89(79,31)	0,696
Tercera hora	102,81(102,99)	138,21(135,27)	0,423
Cuarta hora	101,67(121,71)	112,50(99,51)	0,834
Balance de líquidos	477,11(468,21)	297,40(890,95)	0,596
Balance de hidroelectrolíticos			
HEA6% en URPA*	5(19,23)	4(20)	1,000
Transfusión de CH:*			
0	22(84,61)	12(60)	0,126
1	3(11,54)	6(30)	
2	1(3,85)	1(5)	
3	0	1(5)	
AINE en URPA*	8(30,87)	3(15)	0,302

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher, resto T de student. URPA Unidad de Reanimación PostAnestésica, HEA6%: hidroxietilalmidón 6%, CH: concentrado de hematíes.

Ninguna de las variable recogidas en URPA presenta diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con AKI y el sano (ver anexo B para análisis detallado).

Tabla 24. Datos del postoperatorio del grupo sin AKI y con AKI según RIFLE

	RIFLE = 0 x(DE)	RIFLE R, I o F x(DE)	p
Estancia hospitalaria (d)**	7,50(4)	7,50(3,8)	0,849
Hipotensión arterial 1er DPO	3(11,54)	2(10)	1,000
Oliguria 1er DPO			
No	15(57,69)	12(60)	0,246
Responde a volumen	7(26,92)	3(15)	
Precisa diuréticos	0	2(10)	
No responde	4(15,38)	3(15)	
Transfusión de CH 1er DPO	3(11,50)	0	0,246
Hipotensión arterial 2o DPO	8(32)	4(20)	0,835
Oliguria 2o DPO			
No	14(53,85)	13(65)	0,174
Responde a volumen	2(7,69)	4(20)	
Precisa diuréticos	5(19,23)	1(5)	
No responde	5(19,23)	2(10)	
Transfusión de CH 2° DPO	4(15,39)	3(15)	1,000
Número de CH totales**	0,79(1,06)	1,21(1,65)	0,212

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher, **Test U de Mann Whitney, resto T de student. URPA Unidad de Reanimación PostAnestésica, HEA6%: hidroxietilalmidón 6%, CH: concentrado de hematíes.

La frecuencia de hipotensión arterial significativa, oliguria y necesidad de transfusión de concentrados de hematíes no presenta diferencias estadísticamente significativas en las 48 h de seguimiento postoperatorio entre los grupos con AKI y sano. Tampoco la estancia hospitalaria es diferente (ver anexo B para análisis detallado).

Tabla 25. Niveles de creatinquinasa y creatinina en diferentes momentos del seguimiento en el grupo con y sin AKI según el sistema RIFLE

	RIFLE = 0 x(DE)	RIFLE = R, I o F x(DE)	p
CK en URPA	123,47(77,45)	205,54(313,07)	1,000
Cr en URPA	0,79(0,22)	0,83(0,29)	0,671*
CK a las 12 h	193,75(119,34)	283,89(360,91)	0,682
Cr a las 12 h	0,85(0,24)	1,02(0,43)	0,278
CK a las 24 h	180,26(135,89)	237,65(2123,65)	0,258
Cr a las 24 h	0,81(0,21)	0,95(0,45)	0,529 §
CK a las 48 h	118,25(62,26)	252,81(167,41)	0,008*
Cr a las 48 h	0,84(0,27)	0,99(0,54)	0,626
CK media	135,58(78,06)	196,97(183,97)	0,227 §
CK máxima	207,50(133,77)	315,55(315,34)	0,207 §

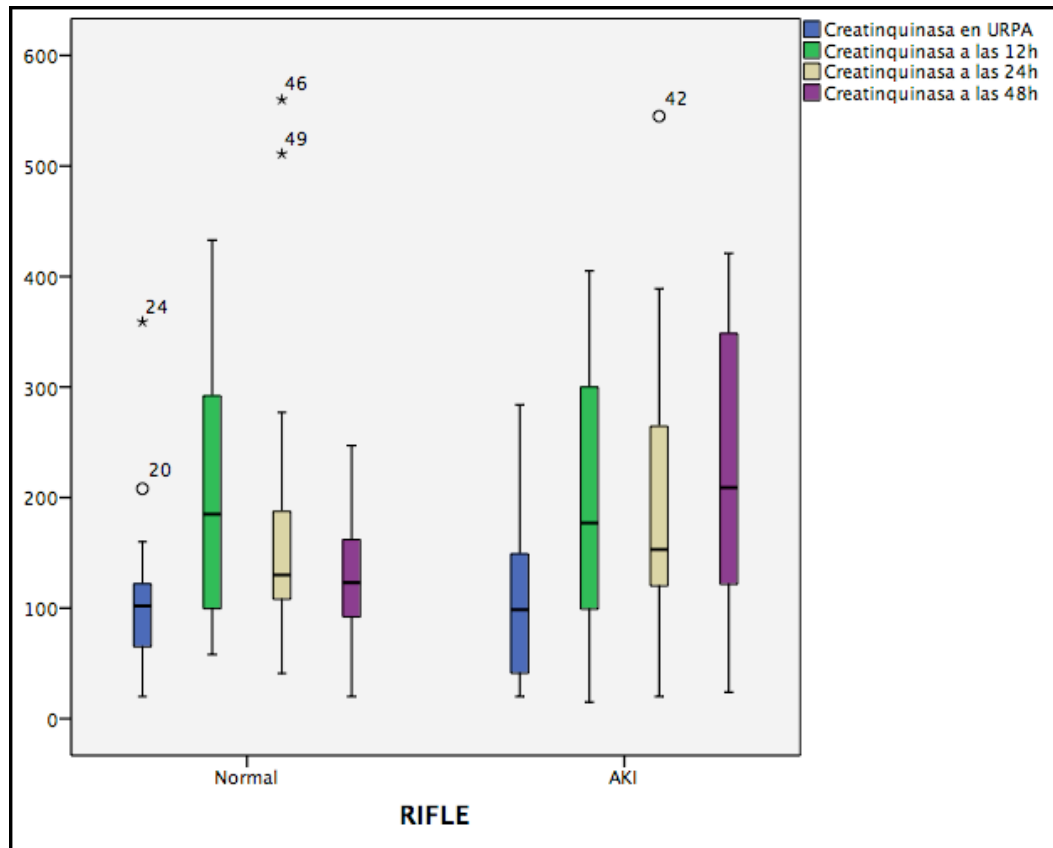
*Test T de Student, resto U de Mann Whitney, § significación asintótica. URPA: Unidad de Reanimación PostAnestésica, CK: creatinquinasa, Cr: creatinina

Encontramos que la creatinquinasa determinada a las 48 h de la intervención es más del doble en el grupo que presentó AKI siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$).

El resto de determinaciones de creatinquinasa, así como su media o la determinación máxima, no presentan diferencias estadísticamente significativas (ver anexo B para análisis detallado).

Tampoco los niveles de creatinina en los diferentes tiempos de medida muestran diferencias estadísticamente significativas (ver anexo B para análisis detallado)

Figura 10. Diagramas de caja de la Creatinquinasa en el postoperatorio en los grupos con y sin AKI según el sistema RIFLE (caso 38 filtrado, *outlier*)



En el gráfico apreciamos en general una mayor dispersión de la distribución de las diferentes medidas de creatinquinasa en el grupo con AKI y se evidencia la diferencia de medias a las 48 h entre los dos grupos.

5.2.2. Escala AKIN

Tabla 26. Datos preoperatorios del grupo sin AKI y con AKI según AKIN

	AKIN = 0 x(DE)	AKIN I o II x(DE)	p
Edad (años)	83,26(7,20)	87,24(4,18)	0,027
Sexo* (femenino)	19(70,37)	13(31,25)	0,494
IMC (kg/m2)	25,12(3,22)	25,31(2,93)	0,873
Tipo de fractura*			
Pertrocantérea	15(55,55)	11(68,75)	0,523
No pertrocantérea	12(44,44)	5(31,25)	
Intervalo fractura – hospital (h)**	2(6)	1(2,8)	0,271
Retraso quirúrgico (h)**	48(64)	42(51)	0,412
HTA*	21(77,77)	13(81,25)	1,000
ERC*	3(11,11)	2(12,50)	1,000
ICC*	6(22,22)	5(31,25)	0,719
DM*	7(25,92)	4(25)	1,000
Descompensación preoperatoria*	7(25,92)	8(50)	0,185
Toma crónica de*:			
Estatinas	9(33,33)	5(31,25)	1,000
IECA	7(25,93)	6(37,50)	0,502
ARAI	6(22,22)	3(18,75)	1,000
Mantenimiento hasta la intervención de*:			
IECA	4(14,81)	4(25)	0,443
ARAI	2(7,41)	3(18,75)	0,344
Transfusión preoperatoria de CH:			
0	27(100)	13(81,25)	<u>0,052</u>
1	0	1(6,25)	
4	0	1(6,25)	
5	0	1(6,25)	
Hb al ingreso (mg/dL)	12,52(1,34)	11,51(2,62)	0,102
Mb al ingreso (ng/mL)**	48 h(59,85)	78,55(62)	0,011
CK al ingreso (UI/mL)**	83(71,50)	64,50(41)	0,400
FG basal (ml/min/1.73m2)	91,94(30,35)	100,01(46,19)	0,493
FG al ingreso (ml/min/1.73m2)**	73,93(41,82)	51,97(32,75)	0,651
Sueroterapia preoperatoria			
>20ml/kg	20(74,04)	11(68,75)	0,881
<20ml/kg	3(11,11)	3(18,75)	
Ninguna	4(14,81)	2(12,50)	

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher **Me(RI) test U de Mann-Whitney, resto T de student. IMC: índice de masa corporal, HTA: hipertensión arterial, ERC: enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, DM:

diabetes mellitus, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ARAll: antagonista del receptor de la angiotensina II, CH: concentrado de hematíes, Hb: hemoglobina, Mb: mioglobina, CK: creatinquinasa, FG basal: filtrado glomerular basal estimado, FG al ingreso: filtrado glomerular calculado al ingreso.

La media de edad en el grupo con AKIN es casi 4 años mayor que en grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,025$). La mioglobina al ingreso es un 63% mayor en el grupo con AKI, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$).

La transfusión de concentrados de hematíes en el preoperatorio únicamente se observó en el grupo con AKI, siendo esta diferencia casi estadísticamente significativa ($p=0,052$), aunque conviene resaltar que el número de casos es pequeño. Objetivamos un aumento de la proporción de sujetos con AKI en el grupo que recibió IECA o ARAll en el preoperatorio, del 63% y 53% respectivamente, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. El filtrado glomerular al ingreso según la fórmula MDRD4 es un 42% menor en el grupo que presentó AKI aunque esta diferencia no resulta estadísticamente significativa.

No se observan diferencias significativas entre el grupo con AKI y el sano según la clasificación AKIN para el sexo, el IMC, el tipo de fractura, el intervalo entre la fractura y la llegada al hospital, el retraso quirúrgico, los antecedentes médicos, la aparición de descompensación preoperatoria de la patología de base, la medicación habitual, la sueroterapia recibida en el preoperatorio y los

niveles de mioglobina, creatinquinasa, hemoglobina y filtrado glomerular basal, estimado con la fórmula MDRD4 (ver análisis detallado en el anexo B).

Tabla 27. Datos intraoperatorios del grupo sin AKI y con AKI según AKIN

		AKIN = 0 x(DE)	AKIN I o II x(DE)	p
ASA-PS				
	II	14(51,85)	7(43,75)	0,755
	III	13(48,15)	9(56,25)	
RCRI				
	0,4%	15(55,55)	9(56,25)	0,694
	0,9%	8(29,63)	4(25)	
	6,6%	3(11,11)	1(6,25)	
	>11%	1(3,70)	2(12,50)	
POSSUM (morbilidad predicha)**		33,63(22,11)	45,02(27,32)	0,026
POSSUM (mortalidad predicha)**		6,07(3,97)	8,71(9,73)	0,008
Tipo de técnica anestésica				
	Intradural	23(85,19)	15(93,75)	0,635
	Otros	4(14,81)	1(6,25)	
Tipo de intervención				
	Hemi o artroplastia	11(40,74)	3(18,75)	0,186
	Otros	16(59,36)	13(81,25)	
Duración total de la IQ		101,35(31,92)	87,19(32,86)	0,175
Hemorragia estimada**		210(100)	210(190)	0,570
Diuresis intraoperatoria		320,56(251,55)	226,67(164,09)	0,265
Balance de soluciones hidroelectrolíticas hidroelectrolíticos		599,58(547,91)	601,25(486,41)	0,994
Hipotensión que requiera vasopresores		5(19,23)	10(62,50)	0,008
Administración de HEA6%		16(59,23)	9(56,25)	1,000
Transfusión intraoperatoria de CH:				
	0	26(96,30)	16(100)	1,000
	2	1(3,70)	0	

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher **Me(RI) test U de Mann-Whitney, resto T de student. ASA-PS: American Society of Anesthesiologist Physical Status, RCRI: Reviews Cardiac Risk Index, POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity, IQ: intervención quirúrgica, HEA6%: hidroxietilalmidón al 6%, CH: concentrados de hematíes

La proporción de pacientes que presentaron hipotensión arterial intraoperatoria que precisó fármacos vasoactivos es tres veces mayor en el grupo que desarrolló AKI, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$).

Tanto la morbilidad como la mortalidad predicha por la escala POSSUM son mayores en el grupo con AKI ($p=0,026$ y $0,008$ respectivamente). El resto de escalas de riesgo perioperatorio, ASA-PS y RCRI no presentan diferencias estadísticamente significativas.

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con y sin AKI respecto de las variable operatorias: tipo de anestesia, tipo de intervención y duración de la misma, hemorragia, diuresis, balance de líquidos, administración de HEA6% y transfusión de concentrados de hematíes (ver anexo B para análisis detallado).

Tabla 28. Toma de IECA o ARAII en las 24 h anteriores a la intervención quirúrgica e hipotensión arterial intraoperatoria significativa.

		No hipotensión arterial	Hipotensión arterial intraop significativa	p
ARA II	No	27(65,85)	14(34,15)	<u>0,069</u>
	Sí	1(20)	4(80)	
IECA	No	24(63,16)	14(36,84)	0,693
	Sí	4(50)	4(50)	

ARAII: antagonistas del receptor de la angiotensina II, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, intraop: intraoperatoria. Chi cuadrado y test exacto de Fisher.

La proporción de pacientes que presenta hipotensión intraoperatoria significativa es más del doble en el grupo que tomó ARAII en las 24 h anteriores a la intervención quirúrgica, aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística ($p=0,069$). En el caso de la toma de IECA preoperatoria la diferencia es menor y no estadísticamente significativa.

Tabla 29. Datos en URPA del grupo sin AKI y con AKI según AKIN

	AKIN = 0 x(DE)	AKIN I o II x(DE)	p
Estancia en URPA (h)**	2,75(2)	3(0,90)	0,263
Hipotensión arterial			
Responde a volumen	2(7,69)	1(5)	0,692
Precisa vasopresores	1(3,25)	1(5)	
Diuresis**			
Primera hora	120(127,50)	95(126,30)	0,644
Segunda hora	67,50(115)	82,50(115)	0,452
Tercera hora	40(48,88)	100(70)	0,148
Cuarta hora	45(68,80)	80(130)	0,364
Balance de soluciones hidroelectrolíticas	523,80(316,50)	610(652,19)	0,721
Balance de hidroelectrolíticos			
HEA6% en URPA*	5(19,25)	4(20)	1,000
Transfusión de CH:*			
0	22(84,61)	12(60)	0,316
1	3(11,54)	6(30)	
2	1(3,85)	1(5)	
3	0	1(5)	
AINE en URPA*	8(30,75)	3(15)	0,302

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher, ** Datos en Me(RI), test U de Mann Whitney, resto T de student. URPA Unidad de Reanimación PostAnestésica, HEA6%: hidroxietilalmidón 6%, CH: concentrado de hematíes.

Ninguna de las variable recogidas en URPA presenta diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con y sin AKI según la clasificación AKIN (ver anexo B para análisis detallado).

Tabla 30. Datos del postoperatorio del grupo sin AKI y con AKI según AKIN

	AKIN = 0 x(DE)	AKIN I o II x(DE)	P
Estancia hospitalaria (d)**	8(4)	7,50(5)	0,742
Hipotensión arterial 1er DPO	3(11,54)	2(10)	1,000
Oliguria 1er DPO			
No	15(57,69)	12(60)	0,341
Responde a volumen	7(26,92)	3(15)	
Precisa diuréticos	0	2(10)	
No responde	4(15,38)	3(15)	
Transfusión de CH 1er DPO	3(11,54)	0	0,246
Hipotensión arterial 2o DPO	8(32)	4(20)	0,502
Oliguria 2o DPO			
No	14(53,84)	13(65)	0,174
Responde a volumen	2(7,69)	4(20)	
Precisa diuréticos	5(19,23)	1(5)	
No se trata	5(19,23)	0	
No responde al tratamiento	0	1(5)	
Transfusión de CH 2° DPO	4(15,38)	3(15)	1,000
Número de CH totales**	0,74(1,02)	1,37(1,75)	0,235

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher, **Datos en Me(RI), test U de Mann Whitney, resto T de student. URPA Unidad de Reanimación PostAnestésica, HEA6%: hidroxietilalmidón 6%, CH: concentrado de hematíes.

La frecuencia de hipotensión arterial significativa, oliguria y necesidad de transfusión de concentrados de hematíes no presenta diferencias estadísticamente significativas en las 48 h de seguimiento postoperatorio entre los grupos con y sin AKI. Tampoco la estancia hospitalaria es diferente (ver anexo B para análisis detallado).

Tabla 31. Niveles de creatinquinasa y creatinina en diferentes momentos del seguimiento en el grupo con y sin AKI según la clasificación AKIN

	AKIN = 0 x(DE)	AKIN = I o II x(DE)	P
CK en URPA	170(254,83)	130,60(89,62)	1,000
Cr en URPA	0,79(0,23)	0,86(0,29)	0,491*
CK a las 12 h	260,94(341,72)	208,71(127,31)	0,682
Cr a las 12 h	0,81(0,23)	1,07(0,43)	0,278
CK a las 24 h	231,95(221,75)	185,75(105,72)	0,258
Cr a las 24 h	0,75(0,24)	1,05(0,43)	0,019*
CK a las 48 h	186,75(163,40)	203,50(134,13)	0,023
Cr a las 48 h	0,79(0,27)	1,09(0,52)	0,626
CK media	166,02(166,11)	157,76(77,85)	0,227 §
CK máxima	257,81(290,62)	260,94(126,02)	0,207 §

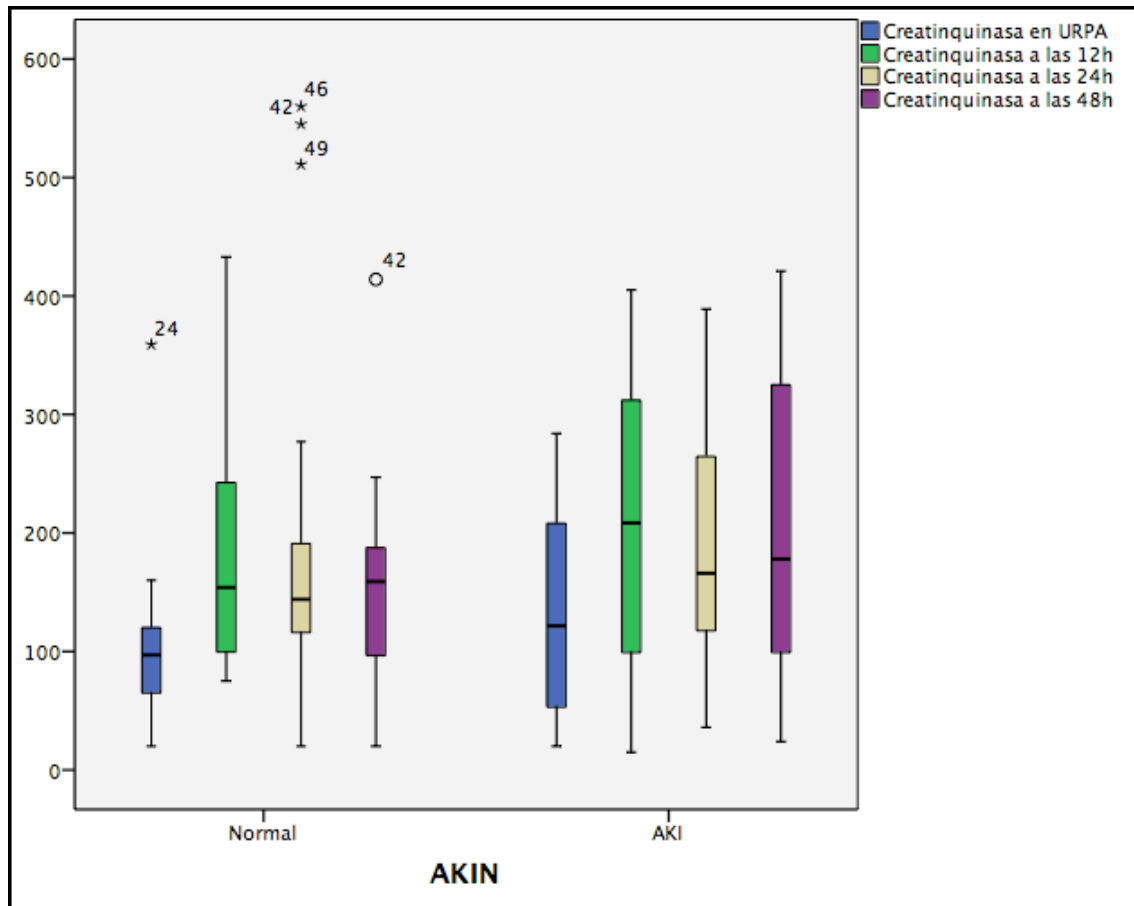
*Test T de Student, resto U de Mann Whitney, § significación asintótica. URPA: Unidad de Reanimación PostAnestésica, CK: creatinquinasa, Cr: creatinina

Encontramos que la creatinquinasa determinada a las 48 h de la intervención es un 9% mayor en el grupo que presentó AKI siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,023$). La creatinina plasmática determinada a las 24 h es un 40% mayor en el grupo que desarrolló AKI según la clasificación AKIN, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El resto de determinaciones de creatinquinasa, así como su media o la determinación máxima, no presentan diferencias estadísticamente significativas (ver anexo B para análisis detallado).

Tampoco el resto de niveles de creatinina en los diferentes tiempos de medida muestran diferencias estadísticamente significativas (ver anexo B para análisis detallado)

Figura 11. Distribución de la Creatinquinasa en el postoperatorio en función de la presencia o no de AKI según la clasificación AKIN (se ha filtrado el caso 38 por ser un *outlier*)



En la gráfica observamos en general unas medias mayores y una mayor dispersión de la distribución de la CK en los diferentes tiempos para el grupo con AKI.

5.2.3. Diagnóstico de IRA al alta según el equipo médico

Tabla 32. Datos preoperatorios según el diagnóstico de IRA

	IRA = No x(DE)	IRA= Sí x(DE)	P
Edad (años)	84,16(7,03)	88,49(4,22)	0,083
Sexo* (femenino)	30(75)	6(66,77)	0,683
IMC (kg/m2)	24,44(3,34)	26,06(5,15)	0,705
Tipo de fractura*			
Pertrocantérea	22(55)	7(77,78)	0,277
No pertrocantérea	18(45)	2(22,22)	
Intervalo fractura – hospital (h)**	1,25(4,30)	1(2,10)	0,466
Retraso quirúrgico (h)**	48 h(64)	73(70)	0,278
HTA*	30(75)	7(77,78)	1,000
ERC*	3(7,50)	4(44,44)	0,016
ICC*	9(22,50)	5(55,56)	0,096
DM*	7(17,50)	6(66,67)	0,007
Descompensación preoperatoria*	15(37,50)	2(22,22)	0,467
Toma crónica de*:			
Estatinas	13(32,50)	3(33,33)	1,000
IECA	11(27,50)	3(33,33)	0,702
ARAI	8(20)	2(22,22)	1,000
Mantenimiento hasta la intervención de*:			
IECA	5(12,50)	3(33,33)	0,151
ARAI	4(10)	2(22,22)	0,302
Transfusión preoperatoria de CH:			
0	37(92,50)	9(100)	1,000
1	1(2,50)	0	
4	1(2,50)	0	
5	1(2,50)	0	
Hb al ingreso (mg/dL)	12,07(1,85)	12,68(1,96)	0,387
Mb al ingreso (ng/mL)**	69,60(61,63)	84(115,50)	0,420
CK al ingreso (UI/mL)**	78(70)	51(36)	0,029
FG basal (ml/min/1.73m2)	90,38(34,91)	92,33(51,22)	0,891
FG al ingreso (ml/min/1.73m2)**	68,67(21,10)	53,88(28,82)	0,083
Sueroterapia preoperatoria			
>20ml/kg	29(72,50)	7(77,78)	0,395
<20ml/kg	7(17,50)	0	
Ninguna	4(10)	2(22,22)	

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher **Me(RI) test U de Mann-Whitney, resto T de student. IMC: índice de masa corporal, HTA: hipertensión arterial, ERC: enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, DM:

diabetes mellitus, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ARAll: antagonista del receptor de la angiotensina II, CH: concentrado de hematíes, Hb: hemoglobina, Mb: mioglobina, CK: creatinquinasa, FG basal: filtrado glomerular basal estimado, FG al ingreso: filtrado glomerular calculado al ingreso.

La proporción de enfermos renales crónicos y diabéticos en la muestra de diagnosticados de IRA es 3,8 y 5,9 veces superior al grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,016$ y $0,007$). La CK al ingreso es un 53% menor en el grupo diagnosticado de IRA que en el grupo control ($p=0,029$).

Objetivamos un aumento de la proporción de sujetos con AKI en el grupo que recibió IECA o ARAll en el preoperatorio, de 2,7 y 2,2 veces respectivamente, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. La media de edad en el grupo con IRA es algo más de 4 años mayor que en el grupo control, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa. La proporción de pacientes con antecedente de ICC es casi 2,5 veces superior en el grupo diagnosticado de IRA, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. El filtrado glomerular al ingreso es un 27% menor en el grupo diagnosticado de IRA que en el grupo control, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

No se observan diferencias significativas entre el grupo diagnosticado de IRA y el control para el sexo, el IMC, el tipo de fractura, el intervalo entre la fractura y la llegada al hospital, el retraso quirúrgico, el antecedente de hipertensión arterial, la aparición de descompensación preoperatoria de la patología de

base, la medicación habitual, la sueroterapia recibida en el preoperatorio y los niveles de mioglobina, hemoglobina y filtrado glomerular basal, estimado con la fórmula MDRD4 (ver análisis detallado en el anexo B).

Tabla 33. Datos intraoperatorios del según el diagnóstico de IRA

		IRA = No x(DE)	IRA = Sí x(DE)	P
ASA-PS	II	21(52,50)	3(33,33)	<u>0,078</u> ^S
	III	19(47,50)	5(55,67)	
	IV	0	1(11,11)	
RCRI				
	0,4%	25(62,50)	3(33,33)	<u>0,083</u>
	0,9%	10(25)	2(22,22)	
	6,6%	4(10)	2(22,22)	
	>11%	1(2,50)	2(22,22)	
POSSUM (morbilidad predicha)**		35,46(29,05)	49(30,70)	<u>0,077</u>
POSSUM (mortalidad predicha)**		6,46(5,70)	9,80(10,45)	<u>0,068</u>
Tipo de técnica anestésica				
	Intradural	36(90)	6(85,71)	0,571
	Otros	4(10)	1(14,29)	
Tipo de intervención				
	Hemi o artroplastia	14(35)	2(22,22)	0,698
	Otros	26(65)	7(77,78)	
Duración total de la IQ		97,18(40,27)	91,43(37,61)	0,726
Hemorragia estimada**		210(200)	210(145)	0,894
Diuresis intraoperatoria		306,21(232,30)	202,50(239,67)	0,410
Balance de soluciones hidroelectrolíticas hidroelectrolíticos**		725(562,50)	875(1450)	0,689
Hipotensión que requiera vasopresores		15(38,46)	3(42,86)	1,000
Administración de HEA6%		22(55)	5(55,56)	1,000
Transfusión intraoperatoria de CH:				
	0	38(95)	7(100)	1,000
	2	2(5)	0	

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher **Me(RI) test U de Mann-Whitney, resto T de student. ASA-PS: American Society of Anesthesiologist Physical Status, RCRI: Reviewes Cardiac Risk Index, POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity, IQ:

intervención quirúrgica, HEA6%: hidroxietilalmidón al 6%, CH: concentrados de hematíes

Tanto la morbilidad como la mortalidad predicha por la escala POSSUM son mayores en el grupo diagnosticado de IRA, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. Tanto el ASA-PS como el RCRI puntúan más alto en el grupo diagnosticado de IRA, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. No se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo diagnosticado de IRA y el control respecto de las variables relacionadas con la intervención quirúrgica: tipo de anestesia, tipo de intervención y duración de la misma, hemorragia estimada, diuresis, balance de líquidos, hipotensión que requiera vasopresores, administración de HEA6% y transfusión de concentrados de hematíes (ver anexo B para análisis detallado).

Tabla 34. Datos en URPA del según el diagnóstico de IRA

	IRA = No Me(RI)	IRA = Sí Me(RI)	P
Estancia en URPA (h)	3(1,90)	2,75(1,50)	0,057
Hipotensión arterial*			
Responde a volumen	2(5,13)	1(14,28)	0,568§
Precisa vasopresores	2(5,13)	0	
Diuresis			
Primera hora	100(100)	150(100)	0,637
Segunda hora	67,50(110)	120(145)	0,809
Tercera hora	60(170)	100(140)	0,914
Cuarta hora	75(125)	85(-)	1,000
Balance de líquidos	445(609,45)	717,50(-)	0,491
Balance de hidroelectrolíticos			
HEA6% en URPA*	8(20)	1(11,11)	1,000
Transfusión de CH:*			
0	30(76,92)	4(57,14)	0,370§
1	6(15,38)	3(42,86)	
2	2(5,13)	0	
3	1(2,56)	0	
AINE en URPA*	8(20)	3(33,33)	0,400

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher, resto test U de Mann Whitney § significación asintótica. URPA Unidad de Reanimación PostAnestésica, HEA6%: hidroxietilalmidón 6%, CH: concentrado de hematíes.

El tiempo de estancia en URPA es ligeramente más corto para el grupo diagnosticado de IRA, aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística.

El resto de las variable recogidas en URPA no presenta diferencias estadísticamente significativas entre el grupo diagnosticado de IRA y el grupo control (ver anexo B para análisis detallado).

Tabla 35. Datos del postoperatorio según el diagnóstico de IRA

	IRA = No Me(RI)	IRA = Sí Me(RI)	P
Estancia hospitalaria (d)	7(5)	7(4)	0,620
Hipotensión arterial 1er DPO	3(7,69)	2(28,57)	0,160
Oliguria 1er DPO			
No	25(64,10)	2(28,57)	0,107
Responde a volumen	7(17,95)	3(42,86)	
Precisa diuréticos	1(2,56)	1(14,26)	
No se trata	6(15,38)	1(14,26)	
Transfusión de CH 1er DPO	2(5,13)	1(14,29)	0,398
Hipotensión arterial 2o DPO	9(23,68)	3(42,86)	0,362
Oliguria 2o DPO			
No	24(61,54)	3(42,86)	0,424
Responde a volumen	4(10,26)	2(28,57)	
Precisa diuréticos	4(10,26)	2(28,57)	
No se trata	6(15,38)	0	
No responde al tratamiento	1(2,56)	0	
Transfusión de CH 2º DPO	5(12,50)	2(28,57)	0,276
Número de CH totales**	1,29(1,11)	0,92(1,40)	0,638

*n(%), Chi cuadrado y test exacto de Fisher, resto test U de Mann Whitney.
URPA Unidad de Reanimación PostAnestésica, HEA6%: hidroxietilalmidón 6%,
CH: concentrado de hemáties.

La frecuencia de hipotensión arterial significativa, oliguria y necesidad de transfusión de concentrados de hemáties no presenta diferencias estadísticamente significativas en las 48 h de seguimiento postoperatorio entre el grupo diagnosticado de IRA y el control. Tampoco la estancia hospitalaria es diferente (ver anexo B para análisis detallado).

Tabla 36. Niveles de creatinquinasa y creatinina en diferentes momentos del seguimiento en el grupo diagnosticado de IRA y el control.

	IRA = No x(DE)	IRA = Sí x(DE)	P
CK en URPA	163,76(213,85)	88,67(64,90)	0,524
Cr en URPA	0,81(0,24)	0,81(0,32)	0,936
CK a las 12 h	249,38(285,72)	174,80(99,75)	0,775
Cr a las 12 h	0,86(0,27)	1,27(0,56)	0,098
CK a las 24 h	209,59(183,64)	210,64(176,20)	0,680
Cr a las 24 h	0,86(0,33)	1,08(0,36)	0,073
CK a las 48 h	192,71(146,44)	209,75(176,01)	0,924
Cr a las 48 h	0,85(0,33)	1,29(0,65)	0,083
CK media	167,78(142,75)	120,81(72,08)	0,326
CK máxima	252,87(241,69)	205,22(179,06)	0,366

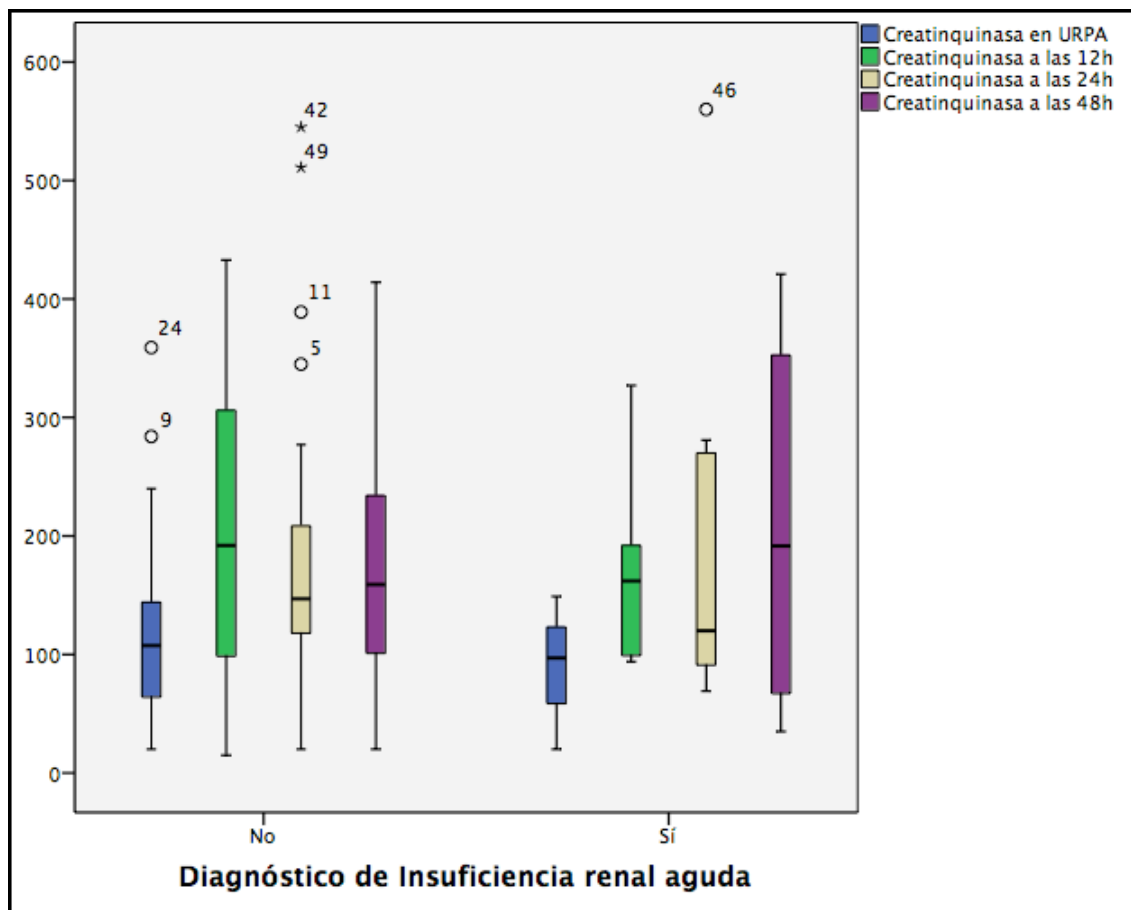
U de Mann Whitney, significación exacta. URPA: Unidad de Reanimación PostAnestésica, CK: creatinquinasa, Cr: creatinina

La creatinina plasmática determinada a las 24 h y a las 48 h es un 25 y un 52% mayor en el grupo diagnosticado de IRA respecto del grupo control, pero esta diferencia no alcanza la significación estadística.

El resto de determinaciones de creatinina, no presentan diferencias estadísticamente significativas ni tendencias evidentes (ver anexo B para análisis detallado).

No se detectan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los niveles de creatinquinasa entre el grupo diagnosticado de IRA y el grupo control (ver anexo B para análisis detallado)

Figura 12. Distribución de la creatinquinasa en el postoperatorio según el diagnóstico de IRA (se ha filtrado el caso 38 por ser un *outlier*)



En la gráfica se aprecia una mayor dispersión de las distribuciones de CK en el grupo control.

5.2.4. Influencia de la toma de estatinas en las cifras de creatinquinasa y mioglobina plasmáticas.

Tabla 37. Diferencia del nivel de creatinquinasa y mioglobina plasmáticas según la toma crónica de estatinas o fibratos.

Variables	No toma estatinas o fibratos Me(RI)	Toma estatinas o fibratos Me(RI)	p
Mioglobina al ingreso	71,20(63,90)	71,05(103,88)	0,400*
CK al ingreso	62(54,50)	113,50(129)	0,034*
CK URPA	128(138)	97(74)	0,105**
CK a las 12 h	195,50(236,50)	109(172)	0,212**
CK a las 24 h	153(155)	137,50(119,80)	0,553**
CK a las 48 h	137,50(167,80)	164(275,50)	0,382**

*Test U de Mann-Whitney, significación asintótica. **Test U de Mann-Whitney, significación exacta

La creatinquinasa al ingreso es mayor en el grupo que toma estatinas o fibratos antes del ingreso hospitalario, pero esta diferencia desaparece en las siguientes mediciones de CK a pesar de que más de la mitad de los pacientes mantiene el tratamiento durante el ingreso.

5.3. Análisis de mortalidad

La mortalidad en el ingreso es de 4 de 49, es decir un 8,16%. Dos pacientes fallecieron antes de la intervención por descompensación de patología previa y dos en el postoperatorio, uno en el primer día y el otro en el segundo.

La mortalidad media a 30 días predicha por la escala POSSUM (ortopedia) es de 9,58% (6,82) [Media (DE)], que se traduciría en 4,69 fallecimientos a los 30 días de la fractura. A los 30 días la mortalidad observada fue 5/49 (10,20%).

A los 6 meses del alta habían fallecido 2 pacientes más, es decir un 4,25% de los superviviente al alta (ver tabla 3c en el Anexo C).

5.3.1. Mortalidad en el ingreso y deterioro de la función renal

5.3.1.1. Insuficiencia renal aguda diagnosticada por el equipo médico

El 66,70% de los fallecidos fueron diagnosticados de insuficiencia renal aguda (IRA) durante el ingreso por el equipo médico.

La mortalidad en el grupo diagnosticado de IRA fue del 22% mientras que la del grupo control fue de 10%, siendo esta diferencia cuasi significativa ($p=0,308$, test exacto de Fisher)

5.3.1.2. Escalas AKIN y RIFLE

Sólo pudimos calcular a un paciente en la escala AKIN, puesto que los demás no sobrevivieron hasta las 48 h postoperatorias. Como se puede observar en la tabla 3c del Anexo C, este paciente puntuó en la categoría Estadio II en la escala AKIN (ver anexo C).

Respecto de la escala RIFLE, únicamente podemos calcularla para uno de los pacientes fallecidos durante el ingreso, puesto que solo disponemos de una determinación de creatinina. Como se puede observar en la tabla 3c del Anexo C, este paciente puntuó en la categoría Estadio R en la escala RIFLE (ver anexo C).

5.3.2. Mortalidad en los seis meses tras el alta hospitalaria

5.3.2.1. Insuficiencia renal aguda diagnosticada por el equipo médico

Ninguno de los dos fallecidos tras el alta hospitalaria fue diagnosticado de IRA durante el ingreso por el equipo médico. De los supervivientes a los 6 meses un 16,30% presentaron IRA durante el ingreso.

5.3.2.2. Escalas AKIN y RIFLE

Por otra parte los resultados para la escala RIFLE y AKIN nos muestran una imagen diferente. En ambos casos un 50% puntúa en la primera categoría de gravedad (Riesgo para RIFLE y Estadio I para AKIN) y el otro 50% en la segunda categoría (Lesión para RIFLE y Estadio II para AKIN). Las distribuciones entre el grupo de supervivientes a los 6 meses y los fallecidos no presenta diferencias estadísticamente significativas ($p=1,000$).

No observamos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de fallecimientos en los seis meses post-fractura entre ambos grupos (ver anexo C).

5.3.3. Mortalidad global

Si tomamos todos los fallecimientos en conjunto independientemente del momento de ocurrencia, vemos que existen diferencias en las tasas de

mortalidad en los grupo con y sin AKI y con y sin IRA, pero ninguna de ellas alcanza la significación estadística.

Tabla 38. Mortalidad total a los seis meses según la evolución renal.

	Mortalidad en el grupo sano	Mortalidad en el grupo con AKI	Tasa de mortalidad sanos	Tasa de mortalidad enfermos	p (Fisher)
AKIN	1/20	2/26	5%	7,69%	0,308
RIFLE	2/16	1/27	12,5%	3,7%	0,599
IRA	4/40	2/9	10%	22,22%	0,302

Las tasas de mortalidad están sesgadas por el hecho de que no se ha podido clasificar a la mitad de los pacientes fallecidos en las escalas AKIN y RIFLE, por no disponer de suficientes datos analíticos o no cumplirse las condiciones de aplicación de la propia escala.

La única incidencia que se ha podido calcular con todos los pacientes fallecidos ha sido según el diagnóstico médico de IRA y observamos que la tasa de mortalidad en el grupo con IRA es más del doble que la mortalidad en el grupo sano ($p=0,302$).

5.4. Análisis multivariante

Se han introducido en los diferentes modelos máximos las variables explicativas siguiendo los siguientes criterios:

- influencia en la variable respuesta conocida por estudios previos
- detección de diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivalente
- fiabilidad de la medida

Dado el limitado número de observaciones se han escogido los modelos más parsimoniosos. Toda variable no estadísticamente significativa se ha eliminado del modelo, con excepción del sexo y la edad.

En algunos casos los modelos han sido considerados demasiado inestables debido al escaso número de casos. Estos resultados no se tendrán en cuenta en la discusión ni en las conclusiones.

5.4.1. Sistema RIFLE

5.4.1.1. Creatinquinasa en URPA

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK en URPA el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE es un 0,2% mayor, pero este hallazgo no alcanza la significación: odds ratio ajustada 1,002 (en adelante ORA) IC95% 0,997 a 1,007. (ver tabla 1d anexo D)

Ninguna de las variables explica significativamente la varianza de la variable respuesta. A destacar que el número de pacientes en los que se ha medido la CK en URPA fue inferior al esperado dando como resultado modelos poco estables y con un componente elevado de error aleatorio asociado. Este modelo no se tendrá en cuenta en las conclusiones.

5.4.1.2. Creatinquinasa a las 12 h.

El modelo indica que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 12 h aumenta el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE un 0,1%, pero este hallazgo no alcanza la significación (ORA 1,001 IC95% 0,998 a 1,005).

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es el hecho de haber recibido una transfusión preoperatoria con una ORA del 30,148 h (IC95% 1,325 – 685,992). Este resultado debe tomarse con precaución por el reducido número de pacientes en la categoría superior de la escala RIFLE y el escaso tamaño muestral, como demuestran los amplios intervalos de confianza (ver tabla 2d en el anexo D).

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,79 (ver Figura 2d en el anexo D).

5.4.1.3. Creatinquinasa a las 24 h.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 24 h el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala RIFLE aumenta un 0,2%, pero este hallazgo no alcanza la significación estadística (ORA 1,002 IC95% 0,997 a 1,006).

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es el hecho de haber recibido una transfusión preoperatoria (ORA del 14,860 IC95% 1,114 – 188,016). Este resultado debe tomarse con precaución por el reducido numero de pacientes en la categoría superior de la escala RIFLE y el escaso tamaño muestral, como demuestran los amplios intervalos de confianza (ver tabla 3d y Figura 3d).

5.4.1.4. Creatinquinasa a las 48 h.

Tabla 39. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK a las 48 h de la intervención – RIFLE.

RIFLE	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 48 h	1,018	0,006	2,81	0,005	1,005	1,030
Sexo	2,612	3,676	0,69	0,493	0,167	41,031
Edad	1,217	0,120	1,99	0,047	1,002	1,476
Toma de estatinas	0,094	0,112	-1,98	0,047	0,009	0,972
Transfusión preoperatoria	11,616	20,737	1,37	0,170	0,351	384,278

Número de observaciones: 28; Razón de probabilidad chi cuadrado: 23,55; Probabilidad chi cuadrado: 0,0003; Pseudo R2: 0,419

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 48 h el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE es un 1,8% mayor, siendo este hallazgo estadísticamente significativo (ORA 1,018 IC95% 1,005-1,030).

Otros factores explicativos que presentan una ORA estadísticamente significativa son la Edad (ORA 1,217 IC95% 1,002 – 1,476) y la toma crónica de estatinas (ORA 0,093 IC95% 0,009 – 0,972) siendo ambas estadísticamente significativas a un nivel $p=0,047$. En el caso de la edad por cada incremento de un año el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala RIFLE aumenta un 21,7%. En el caso de la toma crónica de estatinas los pacientes que no las toman tienen 10,6 veces más probabilidad de pasar a una categoría superior de la escala RIFLE respecto de los que toman estatinas de forma crónica.

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,70 (ver anexo D Figura 4d).

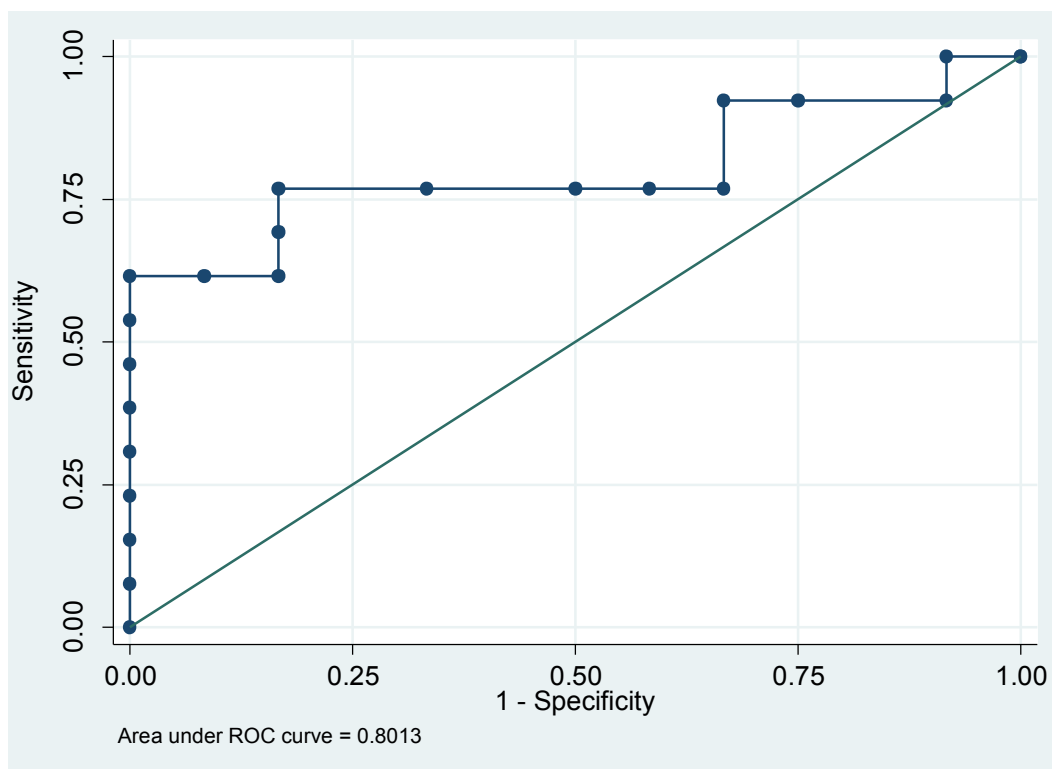
A pesar de la significación de los predictores y de que el modelo explica una buena parte de la variabilidad de RIFLE observamos poca de bondad de ajuste y moderada capacidad de predicción del modelo.

Se ha intentado buscar el nivel de CK a las 48 h que mejor predice la clasificación en el sistema RIFLE mediante la maximización del AUC en la curva ROC, siendo éste 207 U/mL. Usando este punto de corte obtenemos

una curva ROC con un $AUC=0,80$. Esto resulta en un mayor poder predictivo que si tomamos la variable de forma continua (ver tabla 5d en el anexo D).

La ORA para la creatinina a las 48 h superior a 207 $\mu\text{L}/\text{mL}$ es 102,228 (IC95% 3,545-2947,666) indica que superar la cifra de 207 $\mu\text{L}/\text{mL}$ en la determinación de CK a las 48 h aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior del sistema RIFLE más de 102 veces. Sin embargo, la elección del punto de corte se ha realizado "ad hoc", con los datos de este estudio y no se ha validado externamente. Además los grandes intervalos de confianza del modelo hacen arriesgado afirmar que este es el punto de corte con relevancia clínica.

Figura 13. Curva ROC del modelo de regresión logística CK a las 48 h (binaria) – RIFLE.



5.4.1.5. Creatinquinasa media.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK media el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría del sistema RIFLE es un 0,4% mayor, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo (ORA 1,004 IC95% 0,999 a 1,009).

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es la transfusión preoperatoria con una ORA del 16,260 (IC95% 1,377 – 192,026) siendo estadísticamente significativa a un nivel $p=0,027$. Este resultado debe tomarse con precaución por el reducido número de

pacientes en la categoría superior de la escala RIFLE y el escaso tamaño muestral, como demuestran los amplios intervalos de confianza (ver tabla 6d en el anexo D).

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,72 (ver Figura 6d en el anexo D).

5.4.1.6. Creatinquinasa máxima

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK máxima el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría del sistema RIFLE aumenta un 0,2%, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo (ORA 1,002 IC95% 0,999 a 1,005).

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es la transfusión preoperatoria con una ORA del 16,338 (IC95% 1,362 – 196,002) siendo estadísticamente significativa a un nivel $p=0,028$. Este resultado debe tomarse con precaución por el reducido número de pacientes en la categoría superior de la escala RIFLE y el escaso tamaño muestral, como demuestran los amplios intervalos de confianza (ver tabla 7d en el anexo D). La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,71 (ver Figura 7d en el anexo D).

5.4.2. Escala AKIN

5.4.2.1. Creatinquinasa en URPA

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK en URPA el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la clasificación AKIN disminuye un 0,2%, pero este hallazgo no alcanza la significación estadística (ORA 0,998 IC95% 0,997 a 1,007).

Los factores explicativos que presentan una ORA estadísticamente significativa son la transfusión de hemoderivados preoperatoria y la presencia de hipotensión intraoperatoria que precise fármacos vasoactivos (ORA del 108,196 IC95% 1,048 h – 102 629 y 8,818 IC95% 1,839 – 42,276 respectivamente) (ver tabla 8d en el anexo D).

Los amplios errores estándar de ambos predictores y el pequeño número de observaciones hacen que debamos tomar estos resultados con precaución.

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,77 (ver Figura 8d en el anexo D).

Este modelo no se tendrá en cuenta en las conclusiones.

5.4.2.2. Creatinquinasa a las 12 h

Los resultados del análisis multivariante sugieren una ausencia de efecto del nivel de CK a las 12 h sobre el riesgo de pasar a una categoría superior en la

clasificación AKIN, pero este hallazgo no alcanza la significación estadística (ORA 0,999 IC95% 0,997 a 1,007).

El factor explicativo que presenta una OR estadísticamente significativa es la presencia de hipotensión intraoperatoria que precise fármacos vasoactivos (ORA 33,783 IC95% 3,554 – 321,124). El amplio error estándar de este predictor y el pequeño número de observaciones limitan la validez del modelo (ver tabla 9d en el anexo D).

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,90 (ver Figura 9d en el anexo D).

Este modelo no se tendrá en cuenta en las conclusiones.

5.4.2.3. Creatinquinasa a las 24 h

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 24 h el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE aumenta 0,1%, pero este hallazgo no alcanza la significación estadística (ORA 1,001 IC95% 0,995 a 1,006).

El factor explicativo que presenta una OR estadísticamente significativa es la presencia de hipotensión intraoperatoria que requiera fármacos vasoactivos (ORA del 8,051 IC95% 1,685 – 38,479) (ver tabla 10d en el anexo D).

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,85 (ver Figura 10d en el anexo D).

5.4.2.4. Creatinquinasa a las 48 h.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 48 h el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala AKIN aumenta un 0,9%, siendo este hallazgo casi estadísticamente significativo (ORA 1,009 IC95% 0,999-1,019).

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es la Edad (ORA del 1,300 IC95% 1,066 – 1,586) siendo estadísticamente significativo ($p=0,010$) (ver tabla 11d en el anexo D). Por cada incremento de un año el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala AKIN aumenta un 30%.

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,86 (ver Figura 11d en el anexo D).

5.4.2.5. Creatinquinasa media.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK media el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE aumenta un 0,3%, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo (ORA 1,003 IC95% 0,996 a 1,010).

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es la presencia de hipotensión intraoperatoria que precise fármacos vasoactivos (ORA 6,142 IC95% 1,457 – 25,889) (ver tabla 12d en el anexo D).

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,83 (ver Figura 12d en el anexo D).

5.4.2.6. Creatinquinasa máxima

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK máxima el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala AKIN aumenta un 0,3%, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo (ORA 1,003 IC95% 0,999 a 1,007).

Los factores explicativos que presentan una ORA estadísticamente significativa son la presencia de hipotensión intraoperatoria que precise fármacos vasoactivos (ORA 5,112 IC95% 1,241 – 21,069) y la edad (ORA 1,176 IC95% 1,006-1,373) (ver tabla 13d en el anexo D).

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,84 (ver Figura 13d en el anexo D).

5.4.3. Diagnóstico médico de Insuficiencia renal aguda

El número de observaciones de la variable respuesta es menor de 10 (9 pacientes fueron diagnosticados de IRA) por lo que debemos tomar los resultados de estos modelos de regresión con precaución.

5.4.3.1. Creatinquinasa en URPA

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK en URPA el riesgo de ser diagnosticado de IRA disminuye 0,9%, pero este hallazgo no alcanza la significación (ORA 0,991 IC95% 0,979 a 1,004).

Ningún factor explicativo alcanza la significación.

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo muy buena, puesto que el AUC es de 0,92 (ver Figura 14d en el anexo D).

Este resultado debe tomarse con precaución por el reducido número de pacientes en la categoría positiva de la variable respuesta IRA y el escaso tamaño muestral (ver tabla 14d en el anexo D).

5.4.3.2. Creatinquinasa a las 12 h.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 12 h el riesgo de ser diagnosticado de IRA disminuye un 0,4%, pero este hallazgo no alcanza la significación estadística (ORA 0,996 IC95% 0,998 a 1,003).

Ningún factor explicativo alcanza la significación estadística (ver tabla 15d en el anexo D).

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo muy buena, puesto que el AUC es de 0,92 (ver Figura 15d en el anexo D).

Este modelo no se tendrá en cuenta en las conclusiones debido a sus amplios errores estándar y al pequeño número de observaciones.

5.4.3.3. Creatinquinasa a las 24 h.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 24 h el riesgo de ser diagnosticado de IRA aumenta un 0,3%, pero este hallazgo no alcanza la significación estadística (ORA 1,003 IC95% 0,996 a 1,011).

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es el antecedente de DM (ORA 13,122 IC95% 1,558 – 110,524), aunque el amplio IC hace pensar que el modelo no es estable (ver tabla 16d en el anexo D)

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,86 (ver Figura 16d en el anexo D).

5.4.3.4. Creatinquinasa a las 48 h.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 48 h el riesgo de ser diagnosticado de IRA aumenta un 2,3%, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo (ORA 1,023 IC95% 0,968 a 1,080).

Ningún factor explicativo resulta significativo. Los amplios errores estándar y el pequeño número de observaciones hacen pensar que el modelo no es estable (ver tabla 17d en el anexo D)

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo es muy buena, puesto que el AUC es de 0,94 (ver Figura 17d en el anexo D).

Este modelo no se tendrá en cuenta en las conclusiones.

5.4.3.5. Creatinquinasa media.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK media la probabilidad de ser diagnosticado de IRA disminuye un 0,3% (ORA 0,997 IC95% 0,986 a 1,008), siendo este resultado no estadísticamente significativo.

Los factores explicativos que presentan una ORA estadísticamente significativa son el antecedente de DM (ORA 12,911 IC95% 1,637 – 101,834) y el de ERC (ORA 10,617 IC95% 1,144-98,531) (ver tabla 18d en el anexo D) aunque los amplios errores estándar hacen pensar que el modelo pudiera tener un importante error aleatorio asociado debido al pequeño número de observaciones en la categoría positiva de la variable dependiente.

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,86 (ver Figura 18d en el anexo D).

5.4.3.6. Creatinquinasa máxima.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK máxima el riesgo de ser diagnosticado de IRA aumenta un 0,1% (OR 1,001 IC95% 0,994 a 1,005).

Esto sugiere ausencia de efecto, aunque el hallazgo no es significativo.

El factor explicativo que presentan una OR estadísticamente significativa es el antecedente de DM con una OR de 12,494 (IC95% 1,935 – 80,691). El amplio IC hace pensar que debemos tomar este resultado con precaución (ver tabla 19d en el anexo D) ya que los amplios errores estándar hacen pensar que el modelo pudiera tener un importante error aleatorio asociado debido al pequeño número de observaciones en la categoría positiva de la variable dependiente.

La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,86 (ver Figura 19d en el anexo D).

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. Efecto de los niveles de creatinquinasa plasmática postoperatoria en la función renal.

Hemos objetivado una relación entre el aumento de la creatinquinasa plasmática a las 48 h de la intervención quirúrgica y el riesgo de ser diagnosticado de lesión renal aguda (en adelante AKI por *Acute Kidney Injury* en inglés) según la clasificación RIFLE. No se ha hallado relación con las determinaciones de CK en otros momentos, la media de las mismas o el pico máximo. Aunque con precaución, por los amplios intervalos de confianza del modelo y por el reducido número de pacientes incluidos en el estudio podemos afirmar que superar el límite de 207 UI/mL en la determinación de CK a las 48 h horas de la intervención aumenta el riesgo de AKI unas 102 veces según la escala RIFLE en el postoperatorio de la fractura proximal de fémur (odds ratio ajustada u ORA 102,228 IC95% 3,545-2947,666). El AUC de la curva ROC del modelo simplificado es de 0,80 ($p=0,007$), e incluye también el sexo, la edad, la toma de estatinas y la transfusión preoperatoria. La elección del punto de corte se ha realizado

“ad hoc” con los datos del presente estudio, no se ha validado externamente y el modelo presenta grandes intervalos confianza por lo que futuros estudios deberán demostrar la validez del punto de corte propuesto. Otros factores que han resultado ser predictores independientes de AKI en el análisis multivariante según la escala RIFLE son la edad (ORA 1,217 IC95% 1,002-1,476) como factor de riesgo y la toma crónica de estatinas (ORA 0,094 IC95% 0,009-0,972) como factor protector.

Hemos hallado una tendencia entre el nivel de CK a las 48 h horas de la intervención y el riesgo de AKI según la clasificación AKIN, pero no alcanza el nivel de significación estadística prefijado en el análisis multivariante. De la misma manera que con el sistema RIFLE, ninguna de las determinaciones en otros momentos, ni su media o pico, presentan asociación con el riesgo de AKI según la clasificación AKIN.

En el análisis multivariante, han resultado factores predictores independientes de AKI según la escala AKIN la edad y la hipotensión arterial intraoperatoria que precise fármacos vasoactivos. El modelo que presenta un mejor estadístico C (0,85) nos da una ORA para la edad y la hipotensión intraoperatoria que precise fármacos vasoactivos de 1,3 (IC95% 1,066-1,586) y 8,051 (IC95% 1,685-38,48).

En cambio cuando usamos el diagnóstico clínico y bioquímico de insuficiencia renal aguda (IRA) a discreción del equipo médico no parece

haber ninguna relación entre éste y los niveles de CK en el análisis multivariante. Si bien hay que señalar que el hecho de que la cifra de diagnósticos de IRA sea inferior a 10 hace que la validez del análisis multivariante sea limitada. Los factores que han resultado ser predictores independientes de riesgo para el diagnóstico de IRA han sido los antecedentes de diabetes mellitus (ORA 12,9 IC95% 1,637-101,834) y la enfermedad renal crónica (ORA 10,62 IC95% 1,14-98,53), en el modelo con mejor estadístico C (0,86).

Esta aparente discrepancia en los resultados en función de la herramienta utilizada para definir AKI refleja la importancia del esfuerzo internacional de la última década para encontrar un sistema sensible y específico de diagnóstico y estadificación de la gravedad de la AKI.

6.2. Sistemas de diagnóstico, estadificación y pronóstico de la AKI

En 2004, la *Acute Dialysis Quality Initiative* publicó el sistema RIFLE para definir y clasificar la AKI.

El sistema RIFLE considera tres clases de AKI (riesgo o *risk*, lesión o *injury* y fallo o *failure*) de acuerdo a las variaciones ocurridas dentro de un periodo máximo de 7 días de la creatinina plasmática y la diuresis en relación a los valores basales y dos clases de resultado (pérdida de función renal o *loss* y enfermedad renal terminal o *end-stage*). El sistema RIFLE ha sido validado en diferentes escenarios en más de 500.000 pacientes. (17,97-103) .

En 2007, el grupo de trabajo Acute Kidney Injury Network (AKIN), publicó los criterios AKIN que tienen dos componentes: diagnóstico y estadificación. Para el diagnóstico no es preciso disponer de una creatinina basal, en cambio utiliza al menos dos determinaciones de creatinina obtenidas en un periodo de 48 h horas. La AKI se define por un aumento agudo y absoluto de la creatinina plasmática de al menos 0,3 mg/dL, un incremento del 50% de la misma o un descenso de la diuresis, con una producción de menos de 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas.

El estadio I se corresponde con la clase Riesgo de la escala RIFLE, pero también considera un aumento de la creatinina de 0,3mg/dL o más.

Los estadios 2 y 3 se corresponden con las clases Lesión y Fallo del sistema RIFLE, respectivamente. El estadio 3 incorpora a los pacientes que requieran terapia de reemplazo renal. La clasificación AKIN introduce modificaciones para capturar el impacto de pequeñas elevaciones agudas de creatinina en un corto periodo de tiempo y también el efecto de la terapia de reemplazo renal (19,76,104) . Es importante resaltar que en la clasificación AKIN el diagnóstico se basa en un cambio ocurrido en un lapso de 48 h horas a diferencia del intervalo de una semana que se usa en el sistema RIFLE (76). Las ventajas del sistema AKIN aún no se han demostrado en ningún estudio comparativo (30,95,105-107) .

Finalmente, en 2013, el grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) publicó un tercer sistema de definición y clasificación de consenso para el AKI (108).

El nuevo sistema se basaba en una combinación de los criterios RIFLE y AKIN (18), (76), (108). La clasificación KDIGO mantiene el incremento absoluto de creatinina en 48 h horas del AKIN y el intervalo de 7 días para el aumento del 50% del nivel de creatinina del sistema RIFLE. Este nuevo sistema ha sido recientemente evaluado en diferentes estudios (109-114) .

Tabla 40. Comparación de los sistemas RIFLE, AKIN y KDIGO para definir y clasificar AKI según los niveles de creatinina sérica.

Clasificación	RIFLE	AKIN	KDIGO
Diagnóstico	-	Aumento de la Crs de $\geq 0,3$ mg/dL en 48 h o un aumento de $>50\%$ de Crs en 48 h	Aumento de la Crs de $\geq 0,3$ mg/dL en 48 h o un aumento $>1,5$ veces respecto de la Crs basal, que se sabe o presume ha ocurrido en los últimos 7 días
Estadificación	Riesgo: aumento de la Crs basal de $\geq 1,5$ veces; Lesión: aumento de ≥ 2 veces la Crs basal; Fallo: aumento de ≥ 3 veces la Crs basal o Crs >4 mg/dL con un aumento agudo de $\geq 0,5$ mg/dL	(1) Aumento de la Crs $\geq 0,3$ mg/dL o de 1,5-2 veces la Crs basal; (2) Aumento de $>2-3$ veces la Crs basal; (3) Aumento de >3 veces la Crs basal o Crs >4 mg/dL con un aumento agudo de $\geq 0,5$ mg/dL o inicio de TRR	(1) Aumento de la Crs de $\geq 0,3$ mg/dL o de 1,5-1,9 veces la Crs basal; (2) Aumento de 2-2,9 veces la Crs basal; (3) Aumento de >3 veces la Crs basal o Crs ≥ 4 mg/dL o inicio de TRR
El estadificación se realiza durante 7 días en todos las clasificaciones. RIFLE, Riesgo, Lesión, Fallo, Pérdida de función, Estado terminal. AKIN: Acute Kidney Injury Network; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, Crs: creatinina sérica; TRR: terapia de reemplazo renal			

Modificado de Fujii et al (31).

En nuestro estudio vemos incidencias de AKI diferentes en función de la escala utilizada. Apoyando esta disparidad encontramos el estudio realizado por Fujii et al en el que de forma retrospectiva se intenta validar en población hospitalaria la escala KDIGO y su capacidad de discriminación de los pacientes con AKI y pronóstica de mortalidad hospitalaria en comparación con los otros dos sistemas de clasificación. En el citado estudio

se objetivó que las escalas RIFLE y KDIGO tenían mejor capacidad de discriminar la mortalidad hospitalaria que la escala AKIN (31). También un estudio multicéntrico en pacientes críticos encontró que el sistema RIFLE era una medida más firme, con mayor detección de AKI en las primeras 48 h horas de ingreso en la UCI. En este estudio el criterio AKIN fue más proclive a clasificar erróneamente como sanos a los paciente si se comparaba con el sistema RIFLE (30).

En un reciente estudio prospectivo se evidenció que la cistatina C tenía una mayor capacidad discriminatoria que AKIN y RIFLE (el área bajo la curva ROC era de 0,7023) y que la escala más concordante con ella fue la KDIGO. Como mínimo en los pacientes críticos la escala KDIGO y la cistatina C identifican a más pacientes con AKI, presentando éstos una mayor mortalidad. La Cistatina C parece tener una mayor capacidad predictiva de los resultados a corto plazo que RIFLE, AKIN y KDIGO (21).

La investigación sobre diferentes biomarcadores ha sido intensa en los últimos años pero son necesarios más estudios para definir su papel diagnóstico, de estadificación, respuesta a las intervenciones terapéuticas y pronóstico de la AKI. Entre ellos podemos mencionar al NGAL (gelatinasa asociada con lipocalina del neutrófilo o *neutrophil gelatinase-associated lipocaline* útil en la detección de la AKI tóxica e isquémica), KIM-1 (molécula de lesión renal-1 o *kidney injury molecule-1*, útil en el diagnóstico diferencial

de la NTA por isquemia o secundaria a tóxicos), cistatina C (útil en la detección precoz de AKI en los pacientes críticos), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), interleuquina-18 (IL-18 específica de necrosis tubular aguda isquémica), N-acetil-glucosaminidasa (NAG), glutatión transferasa (GST) y la proteína de unión de ácidos grasos hepáticos (LFABP) (115). Por ahora más estudios son necesarios para definir su fiabilidad y su potencial introducción en clínica (116). La proteína 7 de unión al factor de crecimiento insulínico en orina (IGFBP7 o *insulin-like growth factor-binding protein 7*) y el inhibidor tisular de las metaloproteinasas-2 (TIMP-2 *tissue inhibitor of metalloproteinases-7*) han sido capaces de predecir AKI y diálisis de larga duración o muerte. Un aparato de medición a pie de cama que mide estos dos biomarcadores fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicación Norteamericana (US-FDA *United States Food and Drug Administration*) en 2014. Se necesita mayor evidencia para establecer en la práctica clínica la mejor combinación de biomarcadores funcionales y de lesión renal (117).

En ausencia de marcadores bioquímicos establecidos, nos hemos decantado por dar más peso a los resultados basados en la escala RIFLE ya que ha demostrado ser más fiable en su capacidad predictiva que AKIN.

6.3. Correlación de los niveles de creatinquinasa sérica y el deterioro de la función renal.

En los pacientes con rabdomiolisis, la CK es liberada por el músculo estriado al torrente sanguíneo. Unos niveles de CK de más de 20 o 30000 UI/mL son diagnósticos de rabdomiolisis, aunque elevaciones de entre 5 y 10 veces los valores normales para la población de referencia también sugieren rabdomiolisis clínicamente relevante. Elevaciones menores son relativamente frecuentes y normalmente asintomáticas (118). No hay un nivel definido de creatinquinasa plasmática a partir del cual el riesgo de producirse lesión renal aguda sea más alto. De hecho existe una correlación muy débil entre el pico de creatinquinasa y la incidencia de AKI (83).

En nuestra muestra el pico de CK se produce a las 12 horas y decrece ligeramente a las 24 h, manteniéndose prácticamente igual a las 48 h. La CK pico promedio es 244 UI/mL y la cifra más elevada fue 1527 UI/mL. En una revisión sistemática de los niveles de CK en la rabdomiolisis, traumática o no, se concluyó que el pico de CK se produce a las 24 horas de la lesión muscular y decrece un 50% a las 48 h horas (27). En cambio según un estudio retrospectivo que incluyó a 1756 pacientes de UCI se describió que el pico de CK se produce a las 72 ± 145 h, el de mioglobina sérica a las 30 ± 87 h y el de mioglobina urinaria a las 33 ± 77 h (25); quizá la diferencia en los picos de CK se pueda explicar por la mezcla de etiologías de la

rabdomiolisis o por la persistencia del factor causal (isquemia, síndrome compartimental, eliminación enlentecida del tóxico, etc.).

En cambio, nuestros resultados son más parecidos a los del modelo de lesión muscular en cirugía descompresiva lumbar de Kumbhare et al, en el que se observó que la curva de CK total presenta un pico a las 24 h, siendo la media de las determinaciones a las 12 h bastante parecida a la de las 24 h. La media a las 48 h desciende aproximadamente un 40%. En este estudio la mejor correlación se da entre la superficie de músculo dañada y el nivel pico de CK, independientemente de cuando se produzca ($r^2=0.6$ $p<0,01$) (24). Tal y como se describe en el mencionado trabajo las fuentes de variabilidad intra-sujeto e inter-sujeto en la determinación de CK son múltiples. Se citan el sexo, la raza, la edad y el nivel de actividad, pero particularmente en el caso de la lesión muscular causada por la cirugía, debemos tener en cuenta también la variedad de técnicas realizadas por diferentes cirujanos y con diferentes grados de experiencia. En cambio, nosotros no hemos encontrado diferencias en las cifras de CK según el tipo de intervención realizada, comparando los grupos en función de si la intervención implicó la implantación de una prótesis o no.

Los autores del estudio de Kumbhare también consideraron el hecho de que los intervalos entre muestras fueron lo suficientemente amplios como para haber perdido el pico real de CK que podría tener una mejor

correlación con la aparición de AKI. En nuestro estudio podemos aplicar el mismo razonamiento para explicar la falta de relación entre los niveles pico o máximos de CK y el deterioro de la función renal.

Los resultados del presente estudio no nos permiten afirmar con seguridad que exista un efecto deletéreo del aumento creatinquinasa postoperatoria en la función renal tras la reparación de la fractura de cadera en el anciano, y si existe, ésta es probablemente es de magnitud moderada. Debido al pequeño tamaño de la muestra la falta de potencia no permite afirmar que la falta de significación estadística de la mayoría de relaciones esté motivada por una falta de relación real.

A favor de una falta de efecto de la CK sobre la función renal podríamos aportar que el grado de elevación de la CK no siempre predice el desarrollo de AKI, aunque existe una correlación débil entre el nivel pico de CK y el de creatinina sérica (119). En otros estudios como el de Kasaoka et al, se encontró, mediante análisis de regresión logística, que el pico de mioglobina predecía mejor la aparición de AKI que el pico de CK, con una precisión diagnóstica mayor (AUC de la curva ROC 0,90), aunque los resultados de este estudio no fueron estadísticamente significativos (120).

Los resultados de un reciente meta análisis concluyen que los valores de CK predicen la aparición de AKI en la rabdomiolisis secundaria a aplastamiento (OR 14,7 IC95% 7,63-28,52 p=0,001), pero no en otras causas de

rabdomiolisis (OR 0,99 IC95% 0,92-1,06 p=0,08) (26). Quizá este hallazgo en el estudio de Safari pueda explicar porqué niveles muchos más altos de CK no son sinónimo de AKI, como se refleja en el siguiente estudio retrospectivo donde el 58% de los pacientes con rabdomiolisis que desarrollaron AKI tuvieron niveles pico de CK superiores a 16.000 UI/mL, pero hubo un 11% que con esos niveles de CK no presentó deterioro agudo de la función renal (82). Esto podría explicarse también gracias al hallazgo del grupo de El-Abdellati en relación a que niveles elevados de CK sin aumento concomitante de la mioglobina sérica no fueron predictivos de AKI (25).

A favor de la tesis de que la CK podría predecir la aparición de AKI en nuestro estudio, nos aventuramos a conjeturar que la rabdomiolisis postquirúrgica se asemeja a la post traumática más que a la producida por otras causas no traumáticas, por lo tanto según los hallazgos del metaanálisis publicado por Safari et al (26), los valores de CK podrían predecir de la presencia de AKI por rabdomiolisis postquirúrgica.

6.4. Niveles de mioglobina plasmática al ingreso.

La medición al ingreso de este parámetro no pretende valorar el efecto de la lesión muscular producida por la fractura sino descartar la presencia de otras causas preexistentes.

La mioglobina aparece en sangre a las 2-3 horas de la lesión muscular, alcanza su pico entre las 6-12 h y vuelve a la normalidad a las 24-36 h en el infarto de miocardio (121). Tiene una vida media de tres horas, y, normalmente, se elimina del plasma por metabolismo hepático y, en menor grado por filtración glomerular y metabolismo renal (122). Todo lo anterior hace pensar que probablemente el pico de mioglobina causado por el traumatismo que produjo la fractura ocurrió después de la toma de la muestra a la llegada del paciente a urgencias, dado que la mediana del intervalo entre la fractura y la llegada al hospital fue de una hora, con un rango intercuartílico de 2 horas.

Observamos no obstante que aproximadamente un 20% de los pacientes presenta niveles dos veces por encima del límite normal de la normalidad proporcionado por el fabricante.

Diversos estudios han evaluado la utilidad de la mioglobina como herramienta diagnóstica de la rabdomiolisis. El pico plasmático de mioglobina correlaciona mejor que el de CK con la aparición de AKI, pero según Mikkelsen et al no es demasiado útil para el diagnóstico de AKI mioglobinúrica por su rápida cinética, ya que la mioglobinemia precede al aumento de CK y probablemente haya desaparecido en el momento en que el paciente presente AKI (123). Aun así en estudios retrospectivos, se han objetivado picos de mioglobina sérica más tardíos y se estableció que tenía

una mejor correlación con la aparición de AKI que el pico de CK (25). Merece la pena remarcar que este último estudio se realizó en pacientes con diferentes etiologías de rabdomiolisis, algunas mantenidas en el tiempo y otras puntuales, lo que puede explicar esta aparente discrepancia en el tiempo que la mioglobina puede determinarse en plasma.

Actualmente está claramente establecido el papel de la mioglobina en la fisiopatología de la lesión renal asociada a la rabdomiolisis, principalmente aumenta el estrés oxidativo, inicia la respuesta inflamatoria sostenida y la disfunción endotelial, y también causa vasoconstricción y apoptosis (23). Hoy tenemos evidencia de que la lesión renal mioglobinúrica es la complicación más grave de la rabdomiolisis, ya que la aparición de lesión renal aguda es la causa principal de mortalidad y morbilidad a largo plazo (81). Aunque la CK sigue siendo el patrón oro bioquímico para el diagnóstico y la evaluación de la gravedad de la lesión muscular, el papel de la mioglobina sérica por immunoanálisis debería ser reevaluado para predecir el riesgo de AKI en el paciente con rabdomiolisis (124). Los niveles de mioglobina relacionados con un aumento de riesgo de AKI mioglobinúrica se sitúan por encima de 400 ng/mL tras cirugía cardíaca (28) y por encima de 500 ng/mL en el departamento de urgencias donde las etiologías son múltiples (29).

En nuestro estudio las limitaciones financieras no permitieron el análisis seriado de la mioglobina sérica postoperatoria puesto que el método es considerablemente más costoso (immunoanálisis) y la muestra debía ser enviada a otro centro para ser procesada.

6.5. Creatinquinasa plasmática al ingreso.

El objetivo de esta medición no fue otro que poner de manifiesto cifras elevadas de CK por otras causas no relacionadas con la fractura, y que por lo tanto nos llevaran a considerar al sujeto excluido del estudio.

Dada la cinética de la CK no es posible que la fractura haya producido una elevación de la misma, por lo que toda cifra anormal se debe a causas anteriores al episodio que lleva al paciente al hospital.

De la misma forma que en el estudio realizado por Brewster et al sobre la distribución de la creatinquinasa en la población general, observamos una proporción significativa de pacientes de ambos sexos por encima del límite superior de la normalidad que proporciona el fabricante (125).

6.6. Comparabilidad de los grupos con y sin AKI

6.6.1. Escala RIFLE

Si comparamos los grupos sano y con AKI según el sistema RIFLE vemos que no hay diferencias significativas en cuanto a los datos demográficos, los tipos de fractura o intervención quirúrgica, los intervalos de tiempo ni el

protocolo general perioperatorio con la excepción de que todos los pacientes que han recibido una transfusión preoperatoria de concentrados de hematíes se clasifican como enfermos según RIFLE (tres pacientes). En el análisis multivariante se ha ajustado por este factor además de por la edad, el sexo, la toma de estatinas y la de IECA o ARAll preoperatorios.

6.6.2. Clasificación AKIN

El grupo con AKI según el sistema AKIN es 4 años mayor que el grupo sano, pero el resto de variables demográficas, de la fractura, la intervención, y protocolo perioperatorio no presentan diferencias, con la excepción de una mayor incidencia en el grupo con AKI de hipotensión intraoperatoria que requiere fármacos vasoactivos. En el análisis multivariante se ha ajustado por los mencionados factores además del sexo, la toma de estatinas y de IECA o ARAll preoperatorios.

6.6.3. IRA

Las únicas diferencias observadas entre el grupo sano y el grupo diagnosticado de IRA son en la incidencia del antecedente de enfermedad renal crónica y de diabetes mellitus en el grupo con IRA. La insuficiencia cardíaca congestiva también se presenta más frecuentemente en el grupo con IRA, pero esta diferencia no alcanza la significación estadística. El resto de variables demográficas, de la fractura, la intervención, y protocolo

perioperatorio no presenta diferencias. En el análisis multivariante se ha ajustado por el sexo, la edad, la ERC y la DM.

6.7. Incidencia de AKI.

En nuestro estudio la incidencia de AKI según el sistema RIFLE es del 42,8%, superior a la publicada en la literatura referente a la AKI tras fractura de cadera. Esto puede estar influenciado por la decisión de tomar como creatinina basal el mejor valor medido durante el ingreso, y con ella calcular el filtrado glomerular basal. Este abordaje es similar al del citado estudio de Bennet et al donde se utilizó como creatinina basal la del alta, puesto que se consideró la mejor estimación de la basal al ser la mas baja para un paciente dado. En trabajos previos la incidencia de AKI según la escala RIFLE en pacientes ancianos tras reparación de la fractura de cadera se mueve entre el 16% (15) y el 24,44% (14).

En cambio el 36,2% que obtenemos con la escala AKIN nos sitúa dentro de los rangos descritos. La incidencia de AKI según la escala AKIN en pacientes ancianos tras reparación de la fractura de cadera se mueve entre el 21,1% (34) y el 60% usando la escala AKIN (33) y 24% con la más novedosa KDIGO (126). La incidencia más baja de AKI tras cirugía de reparación de cadera, la encontramos en un estudio turco prospectivo donde fue del 15,3%. En este último trabajo se usó la clasificación AKIN, se excluyeron todos los pacientes con cualquier grado de enfermedad crónica al ingreso, y

se tomó como creatinina basal la determinación al ingreso, con la que se calculó el filtrado glomerular basal. Todos los pacientes se sometieron al mismo protocolo: un nefrólogo los evaluaba al ingreso, fueron operados en las primeras 24 horas tras la fractura y recibieron una prótesis bipolar cementada, siempre realizada por el mismo equipo quirúrgico (32). La falta de inclusión de los pacientes con deterioro crónico de la función renal, la selección de la medida de creatinina basal al ingreso, que puede estar elevada por el evento agudo que es la fractura, y la homogeneidad del protocolo médico-quirúrgico seguramente influyen en la baja incidencia de AKI obtenida por este grupo.

Si comparamos el 18,4% de diagnosticados de IRA con los estudios anteriores a la implementación de las diferentes escalas de medida la incidencia es comparable puesto que los rangos eran tan variables como del 1% al 31% (127).

Si ampliamos el espectro y analizamos la incidencia de AKI en la población quirúrgica general usando las nuevas definiciones de AKI se observan incidencias desde el 25%, para los pacientes traumáticos, hasta el 50% en el postoperatorio de cirugía aórtica o trasplante hepático (127). Si observamos la población hospitalaria general, quirúrgica o no, un estudio que comparó la incidencia de AKI y la mortalidad en pacientes hospitalizados en función

del sistema de clasificación utilizado RIFLE, AKIN o KDIGO objetivó diferentes incidencias de AKI, del 11%, 4,8% y 11,6% respectivamente (31).

6.8. Efecto de la transfusión preoperatoria de concentrados de hematíes en la función renal.

El hecho de recibir una transfusión de concentrados de hematíes en el preoperatorio parece ser un factor de riesgo para la lesión renal aguda postoperatoria según la escala RIFLE, con una ORA entre 16 y 22, pero el reducido número de pacientes que la recibieron y los amplios IC95% no permite afirmar con seguridad que esta ORA sea una buena estimación. El reciente estudio realizado por Hong et al en 2017 presenta un hallazgo similar. Recogen retrospectivamente 450 ancianos sometidos a reparación de una fractura de cadera y analizan la incidencia de AKI según la clasificación AKIN, sus factores de riesgo y la mortalidad a corto y largo plazo relacionada con la misma. En el análisis multivariante, entre otros predictores independientes de AKI encuentran que el volumen de concentrados de hematíes transfundidos en cualquier momento del ingreso ($3,9 \pm 3,6$ vs $3,0 \pm 2,0$ $p=0,017$) es mayor en el grupo que presentó AKI, siendo la ORA 1,12 (CI95% 1,02-1,23 $p=0,027$).

En cambio en nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sanos y con AKI o diagnóstico de IRA en cuanto al volumen transfundido o en cuanto al hecho de ser transfundido o

no, excepto por el aumento de riesgo AKI que implica la transfusión preoperatoria ya comentado. Tampoco hemos hallado relación entre las cifras de hemoglobina al ingreso o un descenso de más de 2,5 g/dL de hemoglobina en 24 h o menos con el deterioro de la función renal en las 48 h postoperatorias.

El estudio de Foss demostró que existe una hemorragia oculta más allá de la que se produce durante la intervención y que es diferente en función del tipo de intervención realizada (547 mL para la osteosíntesis con placa y tornillos y 1457 mL para el clavo intramedular). Por este motivo se recomienda realizar mediciones seriadas de hemoglobina en el postoperatorio (59). Esta hemorragia oculta es con toda probabilidad la causa de la hipovolemia acompañada de oliguria que hemos detectado en nuestro estudio en el primer día postoperatorio, y más frecuentemente en el segundo.

Hay poca evidencia disponible para recomendar un nivel de Hb por debajo del cual hay que transfundir. Según la revisión Cochrane realizada en 2015 no hay datos que favorezcan un abordaje liberal con un límite de 10 g/dL sobre otros más restrictivos o esperar a que aparezcan síntomas de anemia (128). En nuestro estudio la transfusión se decidió a criterio del médico responsable. En nuestro hospital el nivel de Hb al que se decide iniciar la transfusión depende de los protocolos departamentales: en el de

Anestesiología y Reanimación se tiende a la restricción (Hb por debajo de 8 g/dL) y/o aparición de síntomas de anemia, pero en el de Traumatología y Ortopedia el límite es más liberal. Quizá esta disparidad de criterios tenga cierto efecto en la falta de correlación con la función renal.

Recientemente se ha objetivado en un estudio de seguimiento el efecto de la anemia al ingreso en la mortalidad a largo plazo en los pacientes con fractura de cadera, pero no encontraron relación con la anemia postoperatoria o al alta (129). Este hallazgo nos permite teorizar que el momento de ocurrencia de la anemia (y por ende una potencial transfusión) podría tener diferente impacto en la morbilidad.

6.9. Efecto de los antecedentes médicos sobre el riesgo de deterioro de la función renal

Únicamente en el análisis multivariante según el diagnóstico de IRA encontramos que tanto la enfermedad renal crónica como la diabetes son un factor de riesgo independiente. Ningún antecedente médico resulta ser predictor en el análisis multivariante según las escalas RIFLE ni AKIN.

En cambio en el mencionado estudio de Bennet et al, que usó la escala RIFLE, los factores de riesgo de AKI tras fractura de cadera hallados son el sexo masculino, la enfermedad vascular, la hipertensión, la diabetes, la enfermedad renal crónica y el uso pre-fractura de medicaciones nefrotóxicas (IECA, ARAII y diuréticos) ($p < 0,01$) (15). En el estudio observacional de

Porter et al sobre más de 2800 pacientes sometidos a cirugía de la fractura proximal de fémur, el 24% desarrolló AKI según el sistema KDIGO y los factores de riesgo hallados fueron el sexo masculino, la ERC estadio 3B o más, la edad superior a los 85 años y el presentar más de una comorbilidad mayor pre-fractura (accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica) (126). Quizá la falta de categorización de la ERC y la DM al recoger y codificar nuestros datos hayan influido en la aparente falta de relación entre el riesgo de AKI y los mismos.

Aunque el contexto es radicalmente diferente, nuestros resultados coinciden más con los del trabajo de Mc Mahon et al que pretende desarrollar un índice de predicción de riesgo de lesión renal aguda grave o muerte en el contexto de la rabdomiolisis. Este grupo utilizó dos muestras de 1397 (derivación del índice) y 974 pacientes (validación) con niveles de CK superiores a 5000 UI/mL ingresados en dos hospitales urbanos. Los factores de riesgo de AKI grave (la que requiere terapia de reemplazo renal, en adelante TRR) y/o muerte fueron la edad, el sexo femenino, el nivel de CK, y los niveles de fosfato, calcio y bicarbonato. Ningún antecedente médico resultó ser significativo. Las causas de rabdomiolisis que implicaban un mayor riesgo de TRR o muerte fueron el síndrome compartimental, la sepsis, el síndrome neuroléptico maligno, la cirugía torácica o abdominal y

el paro cardíaco. A cada una de las variables se les asignó una puntuación, la suma de las cuales daba una puntuación final que definía el riesgo: menos de 5 puntos conllevaba un riesgo del 3% de TRR o muerte, más de 10 puntos un 59% de riesgo. Usando 5 puntos como el punto de corte el valor predictivo negativo era 97% y el positivo 30%. Según los autores estos resultados necesitan ser validados pero es remarcable señalar que el nivel de CK sólo aumenta el riesgo de TRR o muerte cuando supera el nivel de las 40.000 UI/mL (130).

Si analizamos otros trabajos que analizan el riesgo perioperatorio de AKI en general se observa un perfil de factores de riesgo diferentes a los de la AKI por rabdomiolisis. Veamos como ejemplo reciente el de Ketherpal et al. Los autores identificaron 11 factores predictores independientes de riesgo para AKI en el análisis multivariante de una extensa muestra retrospectiva de pacientes que fueron sometidos a cirugía general: edad superior a los 56 años, sexo masculino, cirugía de urgencia, cirugía intraperitoneal, diabetes mellitus que precisa tratamiento oral, diabetes mellitus que precisa insulina, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, ascitis, hipertensión, enfermedad renal crónica preoperatoria leve y enfermedad renal crónica preoperatoria moderada. El modelo de predicción que se construye con estos factores tiene un estadístico C (AUC de la curva ROC) de 0,8. Los

pacientes con seis o más factores de riesgo tienen un riesgo de AKI del 9% (62).

6.10. Efecto de la toma de estatinas sobre la función renal.

En el único caso en los que el nivel de CK al ingreso fue significativamente elevado se consideró que la causa más probable era la toma de estatinas o fibratos. De hecho, la mediana (RI) de CK al ingreso es mayor en el grupo que toma estatinas 113,50(129) vs 62(54,50) $p=0,034$.

En el análisis bivalente de nuestra muestra no se encuentran diferencias en la aparición de AKI o IRA en función de la toma previa de estatinas. Pero en el análisis multivariante ha resultado ser significativo en la ecuación que predice la categoría RIFLE en función del nivel de CK a las 48 h horas.

La toma de estatinas resulta ser un factor protector frente a la aparición de AKI según la escala RIFLE, con una ORA 0,094 (IC95% 0,009-0,972). Este hallazgo es similar al publicado por Molnar en relación a una menor incidencia de AKI en los paciente tomadores de estatinas tras cirugía mayor no cardíaca (131). La evidencia detrás de la recomendación de las guías clínicas de Cardiología de usar estatinas antes de la revascularización percutánea en el síndrome coronario agudo para prevenir la nefropatía por contraste evidencia su efecto nefroprotector frente a un insulto agudo (132). Inclusive se dispone de evidencia del efecto de las estatinas en la ralentización de la progresión de la enfermedad renal crónica (133).

6.11. Efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II

En el análisis bivalente del presente estudio se observan tendencias contradictorias del efecto de la toma continuada de IECA en el perioperatorio, pero ningún resultado es estadísticamente significativo. La proporción de AKI según el sistema RIFLE es mayor en el grupo que no recibió IECA en las 24 h anteriores a la intervención. Pero esta tendencia se invierte si usamos la clasificación AKIN o el diagnóstico de IRA.

Si analizamos el efecto de la toma ininterrumpida de ARAII en el perioperatorio observamos una tendencia a una mayor proporción de AKI medida con tanto con RIFLE como con AKIN y del diagnóstico de IRA también, pero que no son estadísticamente significativas.

Tampoco se evidencia efecto alguno de la toma crónica de IECA o ARAII sobre la función renal.

En el análisis multivariante la toma preoperatoria ininterrumpida de IECA y ARAII han sido excluidas de los modelos por no presentar significación estadística ni un cambio relevante en el efecto de la variable principal.

Estos resultados van en el mismo sentido que los del estudio observacional de Comfere y cols que incluyó a más de 65.000 pacientes y que determinó que el tratamiento crónico combinado con diuréticos e IECA o ARAII se asociaba con hipotensión arterial más frecuente durante cirugía no cardíaca.

Aún así no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de infarto de miocardio o fracaso renal (35).

Aunque la diferencia no alcanza la significación estadística, sí se observa en nuestro estudio que los pacientes en los que se mantuvo el ARAII hasta la intervención quirúrgica presentaron con mayor frecuencia episodios de hipotensión intraoperatoria que precisa vasopresores (20% vs 80%, $p=0,069$).

Nuestros resultados son similares a los hallados en una revisión retrospectiva de 267 pacientes hipertensos sometidos a cirugía, en el que se halló que la toma de IECA o ARAII en las 10 horas previas a la intervención incrementó el riesgo de hipotensión arterial moderada tras la inducción anestésica (OR 1.74). Pero no hubo aumento del riesgo de hipotensión arterial grave o del uso de vasopresores (36).

En cambio, en el estudio de Kimmel et al se analiza retrospectivamente la incidencia de AKI según el sistema RIFLE tras artroplastia primaria de rodilla o cadera en 425 pacientes. Describe una incidencia de AKI del 15% y los factores independientes de riesgo que encontraron fueron un IMC aumentado (ORA 1.07; 95% CI 1.02, 1.13), un FGe preoperatoria baja (ORA 1.07; 95% CI 1.02, 1.13), la toma de IECA (ORA 2.70; 95% CI 1.12, 6.48 h) y la toma de ARAII (ORA 2.64; 95% CI 1.18, 5.93) (134).

El protocolo perioperatorio de los pacientes que toman IECA o ARAI es controvertido. Teóricamente dichos medicamentos bloquean la activación durante la cirugía del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que puede provocar una hipotensión prolongada y/o refractaria, y, en determinados contextos, como en el paciente crítico son un factor de riesgo de AKI según la escala AKIN y de necesidad de TRR, como se objetivó en el reciente estudio de Suarez de la Rica et al (135).

Los datos de su uso perioperatorio son poco consistentes, aunque la mayoría de los estudios indican un aumento de riesgo perioperatorio de hipotensión arterial pero poco o ningún efecto adverso cardiovascular o respiratorio. Los efectos pueden ser diferentes en función del tipo de cirugía (cardíaca o no cardíaca) y estar influidos por el tipo de técnica anestésica (136).

6.12. Efecto de los Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la función renal.

Nuestros datos muestran una falta de relación entre la toma crónica pre-fractura de AINEs y la ocurrencia de AKI o diagnóstico de IRA. Tampoco se objetiva una relación con la toma de AINEs durante el ingreso. Únicamente encontramos una tendencia no estadísticamente significativa entre la toma de más de 8 dosis de AINE durante el ingreso y la prevalencia de AKI según la escala RIFLE (3,8% vs 15% $p=0,211$ significación unilateral).

Ocurren numerosos cambios anatómicos y funcionales en el riñón anciano que conducen a una tasa de filtración glomerular reducida, menor flujo sanguíneo renal y una peor autorregulación renal.

La causa más común de AKI en el anciano es la prerenal, y es posible agruparla en tres grupos etiopatogénicos: depleción de volumen (falta de ingestión o administración de soluciones hidroelectrolíticas, hemorragia), reducción del volumen circulante efectivo (vasodilatación sistémica, anestesia) y hemodinámico (estenosis de la arteria renal o uso de AINEs) (137).

En el caso de la lesión renal aguda perioperatoria, los AINEs pueden provocar nefritis intersticial y su asociación con la AKI ha llevado a la Agencia Europea de Regulación de Productos Sanitarios y Fármacos a recomendar que se eviten en los pacientes con hipovolemia y sepsis independientemente de la función renal (138).

A pesar de lo anterior, los AINE forman parte del tratamiento perioperatorio de la cirugía mayor ortopédica en muchos casos. En un estudio observacional que incluyó 8804 pacientes incluidos en programas de fast-track tras prótesis de rodilla y cadera primaria que exploró el número de complicaciones renales y urológicas encontraron una incidencia de AKI del 0,49%. De los 43 pacientes que presentaron AKI un 58,1% tenían un FGe al ingreso de menos de 60 ml/min/1.73m² y 16 (37%) habían recibido AINE en

el postoperatorio. Los autores concluyen que la mayoría de los casos de AKI se explican por hipovolemia y enfermedad renal preexistente no teniendo la administración de AINE un papel claro (139). Un reciente trabajo observacional de 903 pacientes con FGe preoperatorio normal sometidos a prótesis de cadera y rodilla y enrolados en un programa de analgesia multimodal que incluía celecoxib pautado y ketorolaco de rescate, detectó una incidencia de AKI postoperatoria del 4.8% que es 2,7 veces superior a la publicada (140). Otro ejemplo, sería el estudio realizado por el grupo de Aveline, que analiza los factores de riesgo de disfunción renal (FGe menor del 60ml/min/1.73m² al séptimo día de la intervención) en el perioperatorio de la prótesis de cadera electiva (755 pacientes). En su muestra 22,4% de los pacientes presentaban un FGe menor del 60ml/min/1.73m² en el preoperatorio y un 31,4% en el día 7 del postoperatorio. En el análisis multivariante los factores de riesgo hallados fueron: FGe menor del 60ml/min/1.73m² en el preoperatorio, una Urea preoperatoria superior a 7,49 mmol/L, edad superior a 70 años, y duración del tratamiento con AINEs de más de 7 días (141). El estudio de Aveline se ve limitado por la definición que hace de la AKI, por lo que sus conclusiones no son comparables con las de otros estudios. Estos datos no demuestran una relación causal entre el uso de AINE y la aparición de AKI, pero es definitivamente un resultado llamativo.

En cambio otro reciente trabajo también tras prótesis primaria de cadera y rodilla no encuentra cambios en el riesgo de AKI con la toma de antibióticos o AINE en el análisis multivariante (142).

Un estudio de cohortes realizado en pacientes asiáticos hospitalizados a causa de una AKI muestra que el uso de AINE actual o reciente en relación al ingreso aumenta el riesgo de hospitalización por AKI (ORA 2,73 y 1,17 respectivamente). En cambio el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 no se relaciona con el riesgo de ser hospitalizado por AKI (143).

Es plausible que sea la combinación de diferentes medicaciones en circunstancias específicas la que desencadene la AKI. Vemos en el trabajo realizado por García Camín et al que siguió ambulatoriamente a más de 15.000 pacientes tomadores de IECA/ARAI, AINE y/o diuréticos y sus combinaciones. Recogieron 85 hospitalizaciones por AKI en el grupo de seguimiento y estimaron una incidencia poblacional de 3,40 casos/1000 usuarios/año. Por categorías: los que tomaban AINE y diurético significarían un 8,99 (95% CI 3,19-25,3), los que tomaban los tres 8,82 (95% CI 4,4-17,3), IECA/ARAI y diuréticos 6,87 (95% CI 4,81-9,82) y la monoterapia con diuréticos 3,31 (95% CI 1,39-7,85). Los autores concluyen que el tratamiento con IECA, ARAI, diuréticos y/o AINEs muestra una alta incidencia de episodios de hospitalización por AKI. Las combinaciones con diuréticos son

las que presentan más riesgo y de forma incremental, desde la monoterapia a la combinación de los tres grupos farmacológicos (144).

A pesar de que existen recomendaciones de expertos y guías clínicas que recomiendan la interrupción del tratamiento con fármacos como los IECA/ARAI, AINEs, diuréticos, metformina y sulfonilureas cuando se presenta una enfermedad intercurrente la evidencia disponible al respecto es poca. De hecho, las guías del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica Británico (*National Health and Clinical Excellence, NICE*) publicada en 2013 no encontró estudios que evaluaran la eficacia de la interrupción de dichas medicaciones para prevenir la aparición de AKI. en caso de enfermedad intercurrente (145). Hay una creciente preocupación por los efectos de la interrupción temporal de estas terapias en las patologías que tratan (hipertensión no controlada, dolor que limita la recuperación o la autonomía, descompensación de la insuficiencia cardíaca...). De hecho los IECA y ARAI, por ejemplo, preservan el flujo sanguíneo tubular y pueden prevenir la lesión tubular que caracteriza la transición de una AKI prerenal reversible de la AKI intrínseca y establecida que tiene peor pronóstico (146).

Dada la alta incidencia de polifarmacia y de enfermedad renal crónica en este grupo de edad, y de otros factores perioperatorios que pueden

precipitar una AKI, como la hipovolemia por hemorragia, parece prudente evitar el uso de AINE o usar inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en su lugar.

6.13. Efecto del retraso en la llegada al hospital y retraso quirúrgico en la función renal.

No hemos encontrado diferencias en la incidencia de AKI o IRA en función del tiempo transcurrido entre la fractura y la llegada al hospital. Tampoco la incidencia de AKI es diferente en función del retraso quirúrgico. Éste ronda las 48 h en la mayoría de los grupos, excepto en el grupo diagnosticado de IRA en el que este lapso es más prolongado, cerca de las 72h. Esto se debe a que alguno de los casos de IRA fueron preoperatorios y se trató de compensar la situación aguda antes de someter al paciente a la intervención quirúrgica. Aún así esta diferencia no resulta estadísticamente significativa.

Las recomendaciones basadas en la evidencia propugnan realizar la cirugía dentro de las primeras 24-48 h en pacientes estables y que no tengan enfermedades coexistentes importantes. No parece que haya un efecto deletéreo sustancial en esperar hasta las 72h en pacientes que presentan descompensación de una enfermedad médica, como insuficiencia cardíaca congestiva, infección activa, angina inestable, etc. Se beneficiarán más de la optimización médica preoperatoria. Se debería, no obstante, evitar retrasar la intervención más allá de las 72h (37).

6.14. Efecto de la hipotensión arterial intraoperatoria sobre la función renal

En nuestro estudio un 40% de los pacientes sufrió al menos un episodio de hipotensión arterial intraoperatoria significativa que precisó uso de fármacos vasoactivos en bolo. La decisión de qué nivel de hipotensión era significativa fue a criterio del anestesiólogo, aunque como norma general se considera aquella que supera el 20% de las cifras basales o que causa evidencia de hipoperfusión (cambios en el nivel de conciencia en los pacientes que no están bajo anestesia general, reducción de la perfusión periférica, náuseas o vómitos o cambios electrocardiográficos, etc.). Si tomamos arbitrariamente el límite de 100mmHg de presión arterial sistólica esta se da en el 37-96% de los pacientes sometidos a reparación de la fractura de cadera en los hospitales que participaron en el *Anaesthesia Sprint Audit of Practice* (147), (39), por lo que nuestra incidencia de hipotensión arterial intraoperatoria es comparable a las publicadas.

En el análisis bivariado realizado esta hipotensión significativa se observa 3 veces más en el grupo con AKI según la clasificación AKIN y resulta ser un factor predictivo independiente de AKI en el análisis multivariante. Existen datos derivados del *Anaesthesia Sprint Audit of Practice* (147), (39) realizado en el Reino Unido que confirmaron que existe una asociación entre la presión arterial media intraoperatoria mínima inferior a 60mmHg y

un aumento significativo de la mortalidad a 30 días en pacientes intervenidos de fractura de cadera ($p=0,0039$). Estos resultados se hacen eco de los obtenidos en los Estados Unidos (148), (131). En la revisión retrospectiva de Walsh et al de más de 33000 pacientes sometidos a cirugía no cardíaca se encontró una incidencia aumentada de AKI e isquemia miocárdica cuando la presión arterial media descendió de 55mmHg. El riesgo observado se incrementaba con la duración de la hipotensión arterial, pero se observó una diferencia significativa desde tiempos de hipotensión tan cortos como de 1 a 5 minutos (149).

Son necesarios más estudios para dilucidar si existe una relación causal pero es plausible considerar que la hipotensión arterial pueda llevar a hipoperfusión orgánica que se manifieste como confusión, arritmias y AKI, y por tanto a un aumento de la morbilidad postoperatoria y una capacidad de rehabilitación limitada (39).

6.15. Efecto de la técnica anestésica sobre la función renal

En nuestro estudio no hemos observado diferencias en la incidencia de AKI o diagnóstico de IRA, el número de otras complicaciones o en la mortalidad en función del tipo de anestesia recibida, aunque la mayoría de los pacientes recibió anestesia intradural por lo que el grupo de comparación es muy reducido.

Según los datos de la mencionada auditoría realizada en el Reino Unido, existe evidencia para recomendar, entre otras estrategias convenidas en un abordaje multimodal, el bloqueo femoral o de la fascia lata pre o intraoperatoriamente junto con anestesia espinal a todos los pacientes que precisan reparación de una fractura de cadera. No sólo eso, también se dan recomendaciones específicas para la técnica: se debe realizar en decúbito lateral, con no más de 10mg de bupivacaína al 0,5% hiperbárica, no usar otro opioide intratecal que el fentanilo, y si se usan sedantes intraoperatorios estos deben limitarse al midazolam o al propofol. Según las observaciones realizadas en esta auditoría en más de 10.000 pacientes, esta estrategia minimiza la hipotensión intraoperatoria (39), que como ya hemos comentado puede tener un papel en la aparición de AKI y otras complicaciones perioperatorias.

En un estudio reciente publicado en JAMA se objetiva que los pacientes que recibieron anestesia neuraxial (intradural o epidural) tuvieron una estancia hospitalaria más corta, pero sin efecto sobre la mortalidad a 30 días (150). En 2016 una revisión Cochrane que compara el efecto de la anestesia general versus la regional no encuentra diferencias en la estancia hospitalaria, la mortalidad a 30 días y otras complicaciones perioperatorias entre las que se cuenta la AKI. Aún así la evidencia es baja y la potencia de los estudios insuficientes (151).

Está en marcha un estudio clínico aleatorizado en la Universidad de Pensilvania (Estados Unidos de América) llamado REGAIN (acrónimo en inglés de Anestesia Regional versus General para promover la independencia tras cirugía de la fractura de cadera) que podrá arrojar algo de luz respecto a qué estrategia es la que produce mejores resultados (Clinical Trials.gov NCT02507505).

6.16. Efecto de los hidroxietilalmidones sobre la función renal

La incidencia de AKI según los dos sistemas de clasificación y el número de diagnósticos de IRA es muy similar en el grupo que recibió hidroxietilalmidón al 6% (130/0,4 kDa/grado de sustitución molar; en suero salino al 0,9%, Voluven 6%® solución para perfusión, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Alemania). Se ha analizado la administración en quirófano y en la URPA por separado y conjuntamente, no encontrando diferencias estadísticamente significativas. No hemos encontrado estudios que analicen el efecto de los HEA en el perioperatorio de la fractura de cadera.

En diciembre de 2013 la Agencia Europea del Medicamento prohibió su uso en pacientes críticos, quemados o sépticos, y recomendó precauciones específicas y seguimiento extendido de la función renal cuando se administren HEA, limitando su indicación únicamente como tratamiento agudo de la hemorragia o hipovolemia en pacientes traumáticos o

quirúrgicos. Deben evitarse en pacientes con enfermedad renal o con riesgo elevado de AKI (nota EMA/809470/2013).

Si la permeabilidad de la membrana capilar es normal los líquidos que contienen coloides tienden a expandir más el espacio intravascular que el intersticial. En general, 1 gramo de coloide mantiene alrededor 20 ml de agua en el espacio intravascular (20-25 ml por gramo de dextrano, 14-15ml por gramo de albúmina y 16-17ml por gramo de hidroxietilalmidón). Sin embargo en presencia de alteraciones de la permeabilidad vascular, como en la sepsis, la situación puede ser muy diferente.

Las soluciones coloides expanden primariamente el volumen intravascular por periodos de tiempo más prolongados que los cristaloides, en pacientes con permeabilidad capilar normal. La capacidad de mantener el volumen administrado en el espacio intravascular depende del peso molecular (PM) y de la permeabilidad vascular. Cuanto mayor sea el peso de la molécula mayor será su efecto sobre la presión coloido-oncótica y más tiempo permanecerá en el organismo hasta ser excretada o metabolizada. Sin embargo, los coloides sintéticos son suspensiones con moléculas de tamaños y PM diferentes. El PM que se describe es el PM promedio de las distintas moléculas, pero la capacidad oncótica real viene dada por el número de moléculas de PM mayor a 20.000 o 30.000 daltons. La ventaja

teórica del uso de coloides frente a cristaloides está en su mayor capacidad de mantener el volumen intravascular.

La albúmina es considerada el coloide ideal como expansor plasmático, por su permanencia en el espacio vascular y las pocas reacciones adversas, sin embargo su elevado precio llevó al desarrollo de otras macromoléculas de origen vegetal y animal, los coloides sintéticos.

Los almidones son polímeros naturales de glucosa derivados de la amilopectina, generalmente provenientes del maíz o el trigo. La hidroxietilación o esterificación de la molécula permite que resistan la acción de la alfa amilasa. En los hidroxietilalmidones (HEA), la actividad oncótica y su duración clínica se definen por el número de moléculas y su PM, el grado y el tipo de hidroxietilación. El grado de sustitución molar de un HEA está determinado por el número de unidades de glucosa hidroxietiladas dividida por las unidades de glucosa presentes. A mayor grado de sustitución mayor vida media del HEA. Aún así el mecanismo preciso de eliminación de los HEA está a debate. A saber, fagocitación por el sistema reticuloendotelial de las moléculas más grandes y de mayor índice de sustitución y eliminación renal para las de peso molecular mediano y pequeño.

Conviene recordar que no todos los HEA tienen los mismos efectos clínicos. El efecto clínico de los HEA, además, debe evaluarse en las diversas

situaciones clínicas, ya que en cada una presenta una reacción particular (152).

En la última década múltiples estudios han encendido las alertas debido a la mayor incidencia de AKI, y posiblemente también un aumento de la mortalidad, en relación al uso de HEA en los pacientes sépticos, inicialmente, y, posteriormente, la evidencia sugiere que en los pacientes críticos en general. Los resultados del estudio VISEP mostraron un aumento de la incidencia de AKI y de TRR con el uso de HEA (HEA vs Ringer Lactado) en pacientes con sepsis grave y shock séptico (153). Un metaanálisis que incluía entre otros los resultados del estudio VISEP encontró que no había diferencias en cuanto a la mortalidad en pacientes hospitalizados pero recomendaba estudios futuros para diferentes subgrupos (154). El estudio CHEST incluyó pacientes de UCI general, randomizando a HEA 130/0,4 en salino al 9% vs salino al 0,9%. Incluyó a 7000 pacientes que precisaban reposición volémica y el objetivo primario era la mortalidad a 90 días. Los resultados no encuentran diferencias en el objetivo primario, pero sí un aumento de la necesidad de TRR en el grupo que recibió HEA. En cambio la incidencia de AKI según RIFLE fue mayor en el grupo salino 0,9% (155). Shaw y Kellum teorizan que esto puede deberse a una reducción del FG por el HEA pero con una producción de orina mejorada precozmente por una mejor expansión de la volemia (156). Por el

momento, la recomendación es evitar los HEA en pacientes con sepsis grave así como en otros pacientes críticos con alto riesgo de AKI (157).

La toxicidad renal de los HEA depende del nivel de sustitución molar y de la captación de los mismos por el tejido renal, y se considera bajo en los pacientes quirúrgicos que reciben HEA con un bajo índice de sustitución, aunque no hay evidencia para afirmar esto último con seguridad. En 2013 se publicó un metaanálisis de estudios aleatorizados en pacientes quirúrgicos donde no se hallaron diferencias en la incidencia de AKI entre los pacientes que recibieron HEA con un bajo índice de sustitución (0,4) y los que recibieron otros tipos de líquidos de reposición (158). Una revisión sistemática de estudios aleatorizados en pacientes quirúrgicos publicada en 2014 no encontró diferencias en cuanto a la AKI asociada a HEA comparada con el grupo que no recibió almidones (159). Aun así la revisión Cochrane realizada en 2013 en población mixta encontró un aumento de fracaso renal agudo (según la definición del autor) y en la incidencia de AKI según la escala RIFLE (categoría R y F) y TRR en los que recibieron HEA. Esta revisión incluyó pacientes que recibieron HEA tanto con un alto como con un bajo índice de sustitución y diferentes pesos moleculares. La conclusión es que los HEA aumentan el riesgo de AKI y TRR independientemente de sus características y de la dosis administrada (40).

No hemos encontrado estudios que evalúen el efectos de los HEA en el contexto perioperatorio de la fractura proximal de fémur. De forma más general en una revisión Cochrane realizada en 2004 sobre la gestión perioperatoria de la volemia en pacientes con fractura proximal de fémur se evidencia la necesidad de técnicas de optimización de la volemia durante la cirugía que podrían tener un impacto en la duración de la estancia hospitalaria, por lo que se precisa un mayor esfuerzo de investigación científica. En relación con los coloides las conclusiones de revisiones anteriores no han incluido estudios de pacientes con fracturas de cadera, por lo que no hay certeza de que podamos extender las conclusiones a este grupo (13). Tampoco la revisión Cochrane realizada en 2013 respecto del efecto de los HEA en el riesgo de AKI incluyó ningún trabajo sobre pacientes tratados por fractura proximal de fémur. El único estudio incluido relacionado con la ortopedia versaba sobre pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor con pérdida sanguínea estimada superior a los 2 litros, por lo tanto los resultados obtenidos no son extrapolables a nuestra población de estudio (40).

No obstante, dada la alta incidencia de AKI en este tipo de pacientes los HEA no deben ser usado según la mencionada instrucción de la Agencia Europea del Medicamento.

6.17. Mortalidad

La mortalidad observada durante el ingreso es del 8,16%, a 30 días 10,20% y a los 6 meses 12,25%. Nuestros datos son similares a las tasas de mortalidad publicadas en otros estudios sobre pacientes intervenidos por fractura de cadera, que, a pesar de haber mejorado en las últimas décadas, se mantienen alrededor del 8 al 10% a los 30 días (38,160) , y del 12 al 37% al año, incluso tras la mejora en el protocolo perioperatorio y las estrategias multidisciplinarias puestas en marcha (161).

Debido a que la mitad de las muertes intrahospitalarias se produjeron antes de la intervención quirúrgica sólo hemos podido calcular las escalas RIFLE y AKIN en el 50% de los fallecidos durante el ingreso, por lo que no podemos calcular las tasas de mortalidad en los grupos con y sin AKI de forma adecuada.

La tasa de mortalidad durante el ingreso en el grupo diagnosticado de IRA es del 22,22% y la del grupo sano del 10%, pero esta diferencia no alcanza el nivel de significación estadística ($p=0,302$). La mortalidad a los 30 días y 6 meses en el grupo con IRA fue del 4,08% vs 6,12% en el grupo sano y 4,08% vs 8,16% respectivamente. Esta tasa de mortalidad es menor a la del mencionado estudio de Bennet et al: en el grupo con AKI la mortalidad durante el ingreso, a los 30 y 120 días fue 19%, 22% y 41% vs 0%, 4% y 13% en el grupo sano ($p<0,01$) (15). En la misma línea, los resultados del grupo

de Hong muestran una frecuencia de AKI tras fractura de cadera del 21,1% según la escala AKIN y una mortalidad del 39,6% durante un seguimiento medio de $3,6 \pm 1$ año. El grupo con AKI presentó una mortalidad durante el ingreso de 10,5% vs 2,3% ($p < 0,001$) en el grupo sano y de 49,5% vs 36,9% en la mortalidad a largo plazo ($p = 0,026$) (34).

El pequeño tamaño de la muestra y la imposibilidad de calcular la mortalidad en los grupos con y sin AKI hacen difícil la comparación de nuestros resultados con los publicados.

6.18. Duración de la estancia según el deterioro de la función renal.

No hemos encontrado diferencias en la estancia hospitalaria entre los grupos con y sin AKI o con y sin diagnóstico de IRA. En los estudios de Bennet y Hong en cambio la duración de la estancia en el grupo con AKI fue mayor (20 vs 13 días en el primer trabajo y $34,7 \pm 19,5$ vs $26,4 \pm 35,1$ días respectivamente, $p = 0,017$ en el segundo).

Quizá podamos explicar la ausencia de una diferencia significativa por la ausencia de casos graves de AKI que llevaran a necesitar TRR o ingresos en UCI. También debemos tener en cuenta, además del limitado tamaño de la muestra, el efecto de las dos muertes preoperatorias, que fueron diagnosticadas de IRA pero tuvieron una estancia hospitalaria muy corta, y que por tanto sesga los resultados.

6.19. La mortalidad predicha por la escala POSSUM ortopédica presenta un buen acuerdo con la mortalidad observada.

Observamos que la media de la mortalidad predicha por la escala POSSUM para el grupo de pacientes y el número de fallecimientos observados es muy similar: la escala POSSUM predice 4,66 muertes a los 30 días y nosotros hemos observado 5 fallecimientos a los 30 días. Esta observación va en la misma línea que el estudio de Wright en pacientes con fractura de cadera, donde el acuerdo entre la predicción y la observación tanto de mortalidad como de morbilidad fue muy alto (57). En cambio en el estudio de Ramanathan et al, también en fractura de cadera el AUC de la curva ROC fue de 0,62, y por tanto se consideró que la escala POSSUM presenta un pobre ajuste entre la tasa predicha y la observada (162).

6.20. Limitaciones

Hay algunas limitaciones en nuestro estudio.

En primer lugar, al tratarse de un estudio observacional hay limitaciones inherentes al propio diseño. En segundo lugar al no disponerse datos de la distribución de la creatinquinasa plasmática en el postoperatorio de la fractura proximal de fémur o de un nivel de la misma que aumentase el riesgo de AKI en este contexto, el cálculo muestral inicial se realizó con la intención de estimar una prevalencia de deterioro de la función renal (diferencia de creatinina 0,2 mg/dL, justo por debajo del límite inferior de la

escala más sensible). Los cálculos a posteriori, permiten afirmar que el tamaño de nuestra muestra es insuficiente para detectar una diferencia de riesgo relativo tan pequeña como la que parece implicar el aumento de la creatinquinasa. La muestra necesaria para realizar el estudio con los datos que hemos obtenido sería de 29 en el grupo de expuestos (CK a las 48 h superior a 207UI/mL) y 52 en el de no expuestos, para detectar un riesgo relativo mínimo de 0,1 y teniendo en cuenta que la tasa de enfermos (AKI) en los no expuestos es del 39%, con una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%, una potencia del 80% y un riesgo alfa del 0,05.

En tercer lugar no se ha tenido en cuenta el criterio de diuresis en las clasificaciones RIFLE y AKIN, ya que existen datos que sugieren que hay hipovolemia oculta en el perioperatorio, a pesar del protocolo ortogerátrico perioperatorio que siguieron todos los pacientes.

En cuarto lugar, las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por el equipo asignado según las necesidades asistenciales, por lo tanto el nivel de experiencia o destreza quirúrgica fue variable y asimismo el nivel de lesión muscular asociado y la elevación de la mioglobina y creatinquinasa concomitantes. Esto puede tener implicaciones a la hora de diseñar futuros estudios ya que dificulta el definir la verdadera cinética de dichas proteínas en suero y por tanto la verdadera tasa de expuestos y no expuestos.

En quinto lugar, debido a las limitaciones temporales impuestas de manera externa no se pudo realizar la aleatorización como estaba prevista. Debido a cambios en la asignación del personal algunos casos no fueron seguidos por los investigadores principales y no disponen de todo el conjunto de datos de estudio. Esto ha producido la ausencia de algún dato, sobretudo en las determinaciones en URPA y a las 12 h, lo que ha llevado a que los modelos multivariantes correspondientes no pudieran ser tenidos en cuenta. Se ha tratado de controlar la falta de aleatorización con el ajuste multivariante, pero el limitado tamaño de la muestra hace que el número de variables que se pueden introducir en el análisis multivariante sea limitado.

Sexto, la moderada correlación entre los niveles de CK y el grado de lesión muscular que muestra el estudio del modelo de lesión muscular de Kumbhare y la correlación débil entre los niveles de CK y la aparición de AKI sugerida en múltiples estudios, junto con la aparente mejor correlación de la mioglobina y la AKI, hacen pensar que probablemente un estudio que utilizara la mioglobina plasmática como predictor de la aparición y gravedad de la AKI tendría más probabilidades de encontrar una asociación.

Séptimo, tanto el sistema RIFLE como la clasificación AKIN o KDIGO presentan limitaciones y tienen una capacidad predictiva moderada. Quizá el desarrollo de los marcadores bioquímicos de lesión renal permitan en un futuro próximo la medición más apropiada del deterioro de la función renal

y secundariamente del efecto que el aumento de la mioglobina o la CK tengan sobre ella.

Octavo, sólo hemos valorado la AKI en el postoperatorio, aunque esta complicación se puede dar también preoperatoriamente, por lo que la incidencia total de AKI probablemente sea mayor, pero seguramente no relacionada con la ocurrencia de mioglobinuria que era nuestro objetivo principal.

Por último, no se evaluó la función renal al alta o tras la misma, por lo que no sabemos cual es el impacto a largo plazo de la AKI observada durante el ingreso, ni por tanto el potencial impacto que detectar y tratar precozmente la rabdomiolisis puede tener en la función renal futura.

6.21. Aportaciones

Después de una búsqueda bibliográfica exhaustiva no hemos encontrado ningún trabajo que analice el papel de la rabdomiolisis en la incidencia de AKI en el perioperatorio de la fractura de cadera. El haber encontrado una relación estadísticamente significativa entre ambos abre nuevas oportunidades de investigación a través un diseño prospectivo, adecuadamente potente y que utilice herramientas más sensibles y específicas de medir tanto la AKI como la rabdomiolisis (cistatina C y mioglobina plasmática, por ejemplo)

7. CONCLUSIONES

7. Conclusiones

7.1. Principales

- 7.1.1. El aumento de creatinquinasa 48 h horas después de la cirugía de reparación de la fractura de cadera en pacientes ancianos aumenta el riesgo de AKI en las 48 h posteriores a la cirugía según la escala RIFLE. Proponemos como punto de corte de creatinquinasa a las 48 h de la intervención quirúrgica el nivel de 207 UI/mL como el que maximiza la capacidad diagnóstica de AKI según el sistema RIFLE.
- 7.1.2. El aumento de creatinquinasa en los tiempos medidos tras la cirugía de reparación de la fractura de cadera en pacientes ancianos no parece tener relación con el riesgo de AKI en las 48 h posteriores a la cirugía según la clasificación AKIN.
- 7.1.3. El aumento de creatinquinasa en los tiempos medidos tras la cirugía de reparación de la fractura de cadera en pacientes ancianos no parece tener relación con el riesgo de ser diagnosticado de IRA durante la estancia hospitalaria

7.2. Secundarios

7.2.1. La mioglobina al ingreso presenta una distribución no normal con una mediana (RI) de 64 (118) para los hombres y 71,4 (69,13) para las mujeres. Alrededor de una quinta parte de los sujetos presentaron cifras de mioglobina al ingreso superiores a dos veces el límite superior de la normalidad, sin observarse relación con la toma de estatinas o fibratos.

La CK al ingreso presenta una distribución no normal con una mediana (RI) de 67 (65) para los hombres y 71,50 (69) para las mujeres. Sólo un 2,9% de los pacientes presentó niveles de CK al ingreso superiores a dos veces el límite superior de la normalidad, sin observarse relación con la toma de estatinas o fibratos.

7.2.2. La edad media de los pacientes fue de 84,74 ($\pm 6,69$) años , un 26,5% fueron hombres.

El tipo de fractura más frecuente fue la pertrocantérea.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (79,10%), la insuficiencia cardiaca (28,60%) y la diabetes mellitus (26,50%).

Un 14,30% de los pacientes presentaba enfermedad renal crónica.

Un 50% de los pacientes estaba en tratamiento con IECA o ARA-II, un 40% con diuréticos y otros 40% con antiagregantes plaquetarios.

Un 48% fueron clasificados como ASA-PS II, un 50% como ASA-PS III y un 2% como ASA-PS IV.

7.2.3. La incidencia de AKI durante el ingreso según la escala RIFLE fue del 42,8%, según la AKIN del 36,32%. La incidencia de IRA durante el ingreso fue del 18%.

Los factores de riesgo independientes de AKI según el sistema RIFLE detectados en el análisis multivariante han sido la edad y la transfusión preoperatoria de concentrados de hemáties. En cambio la toma crónica de estatinas resulta ser un factor protector.

Los factores de riesgo independientes de AKI según la clasificación AKIN detectados en el análisis multivariante han sido la edad y la hipotensión arterial significativa intraoperatoria.

Los antecedentes de DM y ERC son factores de riesgo independiente para el diagnóstico médico de IRA.

7.2.4. La mediana (RI) de la estancia hospitalaria es de 7(4) días.

7.2.5. La mortalidad durante el ingreso fue de 8,16%, a 30 días del
10,20% y a los 6 meses de 12,25%

8. CONCLUSIONS

8. Conclusions

8.1. Main

- 8.1.1. An association between higher levels of serum CK 48 h after hip fracture surgical repair and a higher category in the RIFLE-defined AKI has been found. A cut off point of 207 IU/mL gives the maximum diagnostic accuracy, but given the limitations of the present study this has to be validated in future research.
- 8.1.2. We haven't found any association between postoperative CK levels and AKIN-defined AKI within 48 hours after surgery for neck femur fracture repair.
- 8.1.3. We haven't found any association between postoperative CK levels and the diagnosis of ARF during the admission for neck femur fracture repair.

8.2. Additional

- 8.2.1. Serum myoglobin on admission has a non normal distribution with a median value (interquartile range, IR) of 64(118) ng/mL

for men and 71.4(69.13) ng/mL for women. One fifth of patients had values above twice the upper normal limit, without signs or symptoms of previous RBM, and not associated with chronic statin therapy. Serum CK on admission has a non normal distribution with a median value (IR) of 67(65) IU/mL for men and 71.50(69) IU/mL for women. Only 2.9% of patients had values higher than two times the upper normal limit, without signs or symptoms of previous RBM, and not associated with chronic statin therapy.

8.2.2. Average age was 84.74 (± 6.69) years, 26.5% of patients were men. The most common fracture type was pertrochanteric. Top three comorbidities were arterial hypertension, congestive heart failure, and diabetes mellitus, 79.10%, 28.60% and 26.50% respectively. 14.30% of patients suffered from chronic kidney disease. 50% of patients was on ACE-I or ARB, 40% on diuretics, and 40% on antiplatelet medications. 48% was ASA-PS class II, 50% class III and only 2% class IV.

8.2.3. Incidence of AKI was 42.8%, 36.32% according to RIFLE and AKIN criteria respectively. Incidence of ARF was 18%.

8.2.4. Risk factors for RIFLE-defined AKI have been older age and preoperative PRBC transfusion. Pre-morbid statin-therapy is a

protective factor. Intraoperative significant arterial hypotension seems to be a risk factor together with age for AKIN-defined AKI. Past medical history of DM and CKD are risk factors for being diagnosed of ARF.

8.2.5. Median length of stay (IR) was 7(4) days.

8.2.6. Inpatient mortality has been 8.16%, 30-day and 180-day mortality was 10.20% and 12.25% respectively.

9. ANEXOS

ANEXO A

Figura 1a. Nivel de obesidad según el sexo

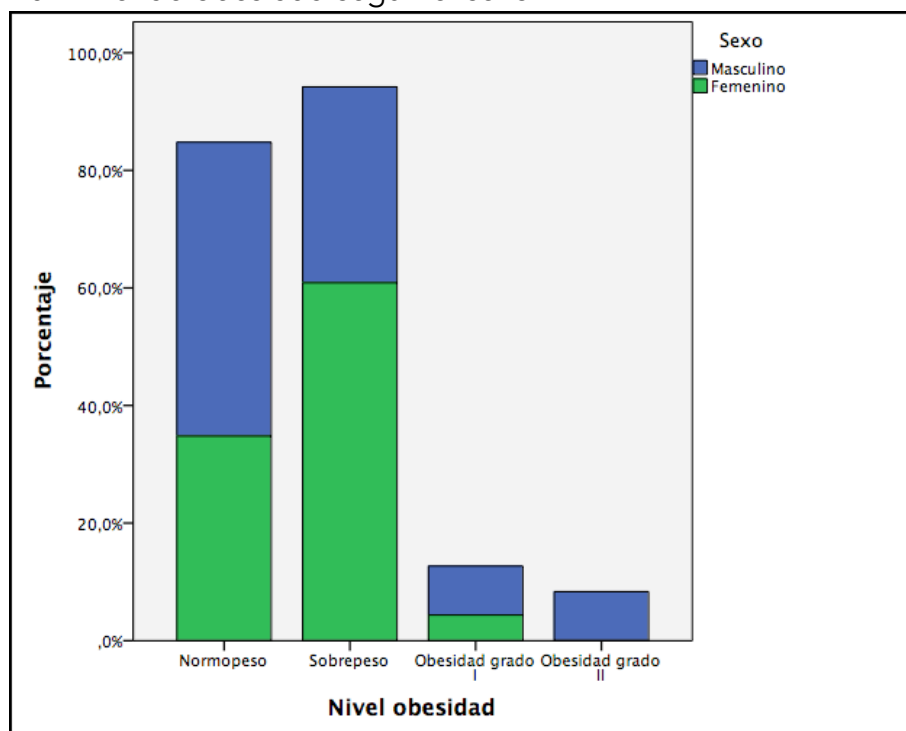


Figura 2a. Tipo de fractura en porcentaje, distribución por sexo.

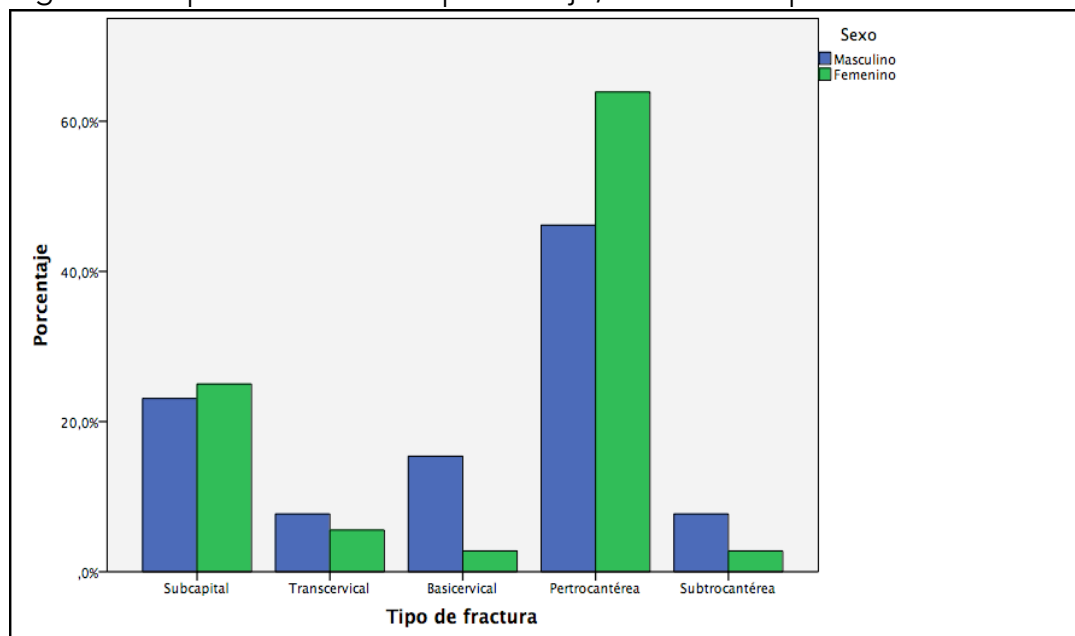


Tabla 1a. Tipo de intervención.

Variables	Global n (%)	Masculino n (%)	Femenino n (%)	p*
PFN/TFN	26(53,1)	7(53,8)	19(52,8)	0,928
Hemiartroplastia	12(24,5)	3(23,1)	9(25)	
Artroplastia	4(8,2)	2(15,4)	2(5,6)	
DHS	4(8,2)	1(7,7)	3(8,3)	
Tornillos canulados	2(4,1)	0	2(5,6)	
Clavo intramedular	1(2,3)	0	1(2,8)	

*Chi cuadrado y test exacto de Fisher PFN/TFN: proximal femoral nail system/Titanium Throcanteric Fixation Nail System, DHS: Dynamic Hip Screw.

Figura 3a. Duración en minutos según el tipo de intervención.

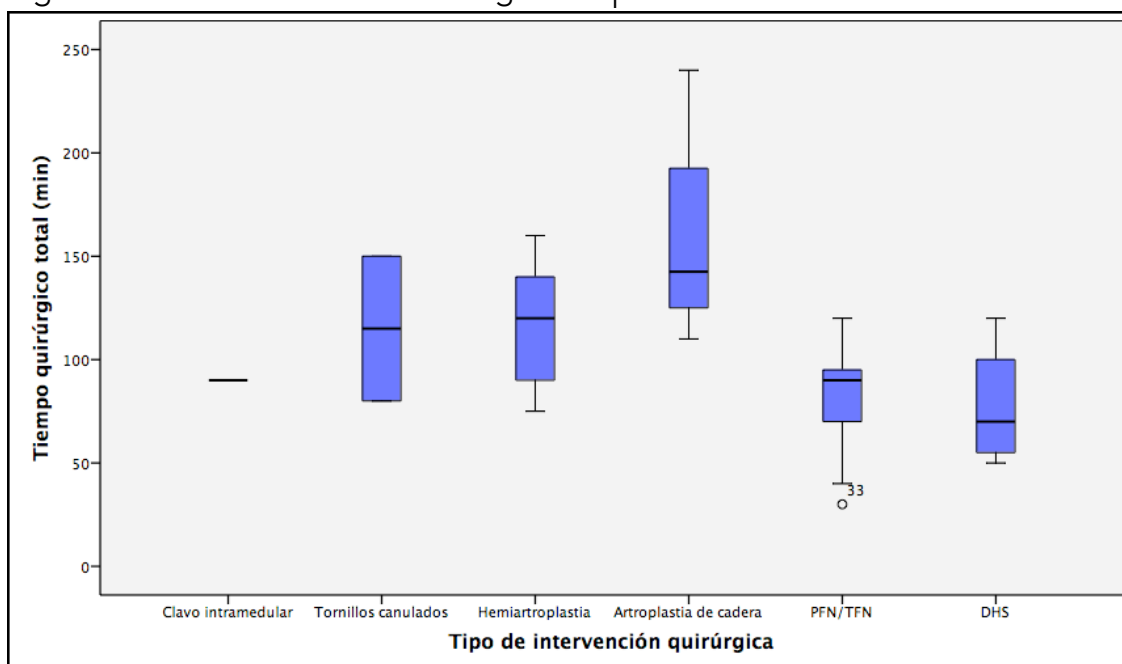


Tabla 2a. Tiempos transcurridos.

Variables	Global Me(RI)	Masculino Me(RI)	Femenino Me(RI)	p§	N
Entre fractura e ingreso hospitalario (h)	1(2,4)	1(2,5)	1,5(3,1)	0,658	36
Entre ingreso e intervención (h)	48(61)	60(87)	48(57)	0,650	46
Duración de la intervención (min)*	96,30(40,68)	104,17(37,28)	93,53(40,46)	0,429	46
Duración de la estancia en URPA (h)*	3(2)	3(1,7)	3(1,6)	0,639	46
Duración del ingreso (d)	8(4)	8(5,5)	7(5)	0,376	49

§ Test U de Mann Whitney, significación exacta *Datos en \bar{x} (DE) y prueba T-student

Tabla 3a. Antecedentes médicos.

Antecedentes patológicos	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
HTA	34(79,10)	10(76,9)	27(75,0)	1,000
ICC	14(28,60)	5(61,5)	9(25,0)	0,476
DM	13(26,50)	3(23,1)	10(27,8)	1,000
CI	7(14,30)	4(30,8)	3(8,3)	<u>0,070</u>
ERC	7(14,30)	3(23,1)	4(11,1)	0,363
ECV	5(10,20)	3(23,1)	2(5,6)	0,109
Anemia crónica	3(6,10)	0	3(8,3)	0,555
Hiperuricemia	1(2,20)	0	1(2,8)	1,000
Obstrucción uretral/ureteral	1(2,20)	1(7,7)	0	0,265

* Chi cuadrado y test exacto de Chi cuadrado y test exacto de Fisher. HTA: Hipertensión, ICC: Insuficiencia cardiaca, DM: Diabetes mellitus, CI: cardiopatía isquémica, ERC: Enfermedad renal crónica, ECV: Enfermedad cerebrovascular

Tabla 4a. Escalas de riesgo perioperatorio según el sexo.

Variables	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	P
ASA				
I	0	0	0	1,000
II	21(47,73)	5(41,67)	16(50)	
III	22(50)	6(50)	16(50)	
IV	1(2,27)	1(8,33)	0	
New Mobility Score (NMS)*	6,5(5)	6,2(3)	6,0(6)	0,203
New Mobility Score				
Bajo riesgo	21(48 h,8)	7(63,6)	14(45,2)	0,48 h4
Alto riesgo	21(48 h,8)	4(36,4)	17(54,8)	
RCRI (riesgo de eventos CV mayores)				
0,4%	24(55,8)	4(36,4)	20(62,5)	0,217
0,9%	12(27,9)	4(36,4)	8(25,0)	
6,6%	4(9,3)	1(9,1)	3(9,4)	
>11%	3(7,0)	2(18,2)	1(3,1)	
Mortalidad predicha por la escala Possum (%)*	9,58(6,82)	10,81(7,769)	9,14(6,54)	0,682

*Datos expresados como x(DE), U de Mann-Whitney, el resto test exacto de Fisher

Tabla 5a. Tratamiento habitual

Toma habitual de	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
Diuréticos	20(40,82)	4(30,83)	16(44,43)	0,516
Antiagregantes	19(38,82)	5(38,54)	14(38,90)	1,000
Estatinas o fibratos	16(32,71)	5(38,54)	11(30,60)	0,733
IECA	14(28,60)	5(38,54)	9(25)	0,476
ARAI	10(20,41)	3(23,13)	7(19,41)	1,000
AINE	8(16,33)	2(15,43)	6(16,72)	1,000
Anticoagulantes orales	7(14,31)	3(23,12)	4(11,11)	0,363
Corticoides	2(4,11)	2(15,42)	0	0,066

*Chi cuadrado y test exacto de Fisher IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 6a. Descompensación preoperatoria

Variable	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
Pacientes con descompensación**	15(30,61)	4(30,77)	11(30,55)	0,746
Ictericia o subictericia	4(8,2)	1(7,7)	1(2,8)	0,464
ICC descompensada	3(6,1)	0	3(8,3)	0,555
Arritmia nueva o que precise nuevo tratamiento	3(6,1)	1(7,7)	2(5,6)	1,000
IRA o empeoramiento de ERC	8(8,2)	1(7,7)	3(8,3)	1,000
Enfermedad respiratoria aguda	2(4,1)	1(7,7)	1(2,8)	0,464
Anemia aguda sintomática	2(4,1)	0	3(8,3)	0,555
Síndrome coronario agudo	1(2,1)	0	1(2,9)	1,000

*Chi cuadrado y test exacto de Chi cuadrado y test exacto de Fisher, IRA: insuficiencia renal aguda, ERC: enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardíaca descompensada **1 paciente presentó 3 descompensaciones, 1 paciente presentó 2 descompensaciones, el resto una por paciente

Tabla 7a. Tratamiento preoperatorio (I).

Variable		Global n(%)
Tipo de sueroterapia	Suero fisiológico	31(66,00)
	Suero glucosalino 1/3	11(23,40)
	Solución polielectrolítica	1(2,10)
	Suero glucosado 5%	1(2,10)
	Ninguno	3(6,40)
Sueroterapia adecuada	Ninguna sueroterapia	6(12,20)
	<20 ml/kg	7(14,30)
	>20ml/kg	36(73,50)
Tromboprofilaxis		43(87,80)
Antibioterapia	Ninguna	3(6,10)
	Cefalosporinas	39(79,60)
	Glicopéptidos	4(8,20)
	Clindamicina	2(4,10)
	Levofloxacino	1(2,00)
Número de concentrados de hematíes transfundidos	0	46(93,90)
	1	1(2,00)
	4	1(2,00)
	5	1(2,00)

Tabla 8a. Tratamiento preoperatorio (II).

Variable	Global n(%)
Antiinflamatorios no esteroideos	18(37,50)
Número de dosis de AINE*	
1	9(50,00)
3	2(11,10)
6	6(33,30)
9	1(5,60)
Estatinas/fibratos	9(18,40)
IECA mantenidos	
% sobre el total	8(16,30)
% sobre los que lo tomaban previamente	8(57,14)
ARAI mantenidos	
% sobre el total	6(12,20)
% sobre los que lo tomaban previamente	6(60)
AINE crónico	4(8,20)
Antiagregantes	5(10,20)
Diuréticos	20(40,80)
Corticoides crónicos	1(2,00)

*% sobre los 15 pacientes que recibieron AINE, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ARAI: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 9a. Técnica anestésica y posición quirúrgica.

Variable	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
Técnica anestésica				
Intradural	41(89,10)	10(90,90)	31(88,60)	0,164
General	4(8,70)	0	4(11,40)	
Combinación	1(2,20)	1(9,10)	0	
Posición quirúrgica				
Decúbito lateral	33(71,70)	5(45,50)	8(22,90)	0,248 h
Decúbito supino + tracción El operatoria	13(28,30)	6(54,50)	27(77,80)	

*Chi cuadrado y test exacto de Fisher

Tabla 10a. Duración total de la intervención quirúrgica.

Variable	Global \bar{x} (DE)	Masculino \bar{x} (DE)	Femenino \bar{x} (DE)	p*
Tiempo quirúrgico	97,78(38,68)	110,91(30,48 h)	93,53(40,46)	0,104

*U de Mann-Whitney significación exacta

Tabla 11a. Hemorragia intraoperatoria estimada según el tipo de intervención.

Tipo de intervención	Hemorragia estimada Me(RI)	p§
PFN/TFN	210(30,00)	0,173
Hemiartroplastia	400(295,00)	
Artroplastia	500(-)	
DHS	210(30,00)	
Tornillos canulados*	Constante	
Clavo intramedular**	Constante	

§ Test de Kruskal Wallis significación asintótica (*) 2 casos (**)1 caso.

Tabla 12a. Tratamiento recibido durante la intervención.

Variable	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	P
Sueroterapia primaria				
Sol hidroelectrolítica	43(95,60)	11(100)	32(94,10)	1,000
HEA6%	2(4,40)	0	2(5,90)	
Sueroterapia secundaria**				
Sol hidroelectrolítica	1(3,80)	0	1(5,30)	1,000
HEA6%	25(96,20)	7(100)	18(94,70)	
Profilaxis antibiótica en la inducción	45(100)	11(100)	34(100)	-
Volumen de sol hidroelectrolítica (ml)* n=45	975(500)	750(500)	1000(500)	0,379
Volumen de sol coloidal (ml) * n=27	375(500)	500(500)	200(500)	0,441

*Datos expresados en Me(RI) y Test U Mann-Whitney. El resto prueba exacta de Fisher **26 casos recibieron dos tipos de sueroterapia, el resto solo uno. HES6% hidroxietilalmidón al 6% (130/0,4; Voluven ®); sol: solución

Tabla 13a. Datos hemodinámicos durante la intervención.

Variable	Global x(DE)	Masculino x(DE)	Femenino x(DE)	P
PAM mínima ¹	66,64(13,18)	64,91(9,54)	67,21(14,27)	0,622
Hipotensión que precisó tratamiento*	18(40,00)	5(45,50)	13(38,20)	0,732
FC máxima ¹	93,07(22,49)	92,54(25,12)	93,24(21,96)	0,930
FC mínima ²	66,13(16,43)	68,22(14,80)	63,12(17,30)	0,819
Diuresis intraoperatoria ¹	271,56(197,00)	285(251,54)	267,10(181,58)	0,828
Hemorragia estimada intraoperatoria ²	291,43(162,37)	280(177,70)	298,80(162,62)	0,722
Número de CH transfundidos durante la IQ*				
0	44(95,70)	11(100)	33(94,31)	1,000
1	1(2,20)	0	1(2,90)	
2	1(2,20)	0	1(2,90)	

*Datos expresados en n (%), test exacto de Fisher ¹ Test T de Student ² Test U de Mann-Whitney PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, CH: concentrados de hematíes, IQ: intervención quirúrgica

Tabla 14a. Medicación administrada en URPA.

Variables	Global n(%)
Tipo de sueroterapia primaria (n=45)	
Ringer Lactato	29(62,20)
Suero fisiológico	15(33,30)
Glucosalino 1/5	1(2,20)
Poli-electrolítica	1(2,20)
Tipo de sueroterapia secundaria (n=19)	
Hidroxietilalmidón 6%	9(47,40)
Solución polielectrolítica	4(21,10)
Suero fisiológico	3(15,80)
Ringer Lactato	2(10,50)
Glucosalino 1/5	1(5,30)
Volumen de sol hidroelectrolíticas en URPA (mL)*	500(375)
Volumen de sol coloides en URPA (mL)*	0(250)
Analgesia URPA (n=39)	
Paracetamol	15(30,60)
Dipirone	12(24,50)
AINE	11(22,40)
Tramadol	1(2,00)
Antibioterapia en URPA	
No	22(52,40)
Cefalosporina	18(42,90)
Glicopéptidos	1(2,40)
Clindamicina	1(2,40)

* Datos expresados en Me(RI), U de Mann Whitney, el resto Chi cuadrado y test exacto de Fisher URPA: Unidad de Reanimación PostAnestésica, AINE: antiinflamatorios no esteroideos

Tabla 15a. Hemodinámica en URPA.

Variables	Global n(%)
Hipotensión en URPA que requiera tratamiento	
No	40(88,90)
Responde a carga de volumen	3(6,70)
Precisa medicación en bolo	2(4,40)
Oliguria en URPA	
No	38(84,40)
Responde a carga de volumen	5(11,10)
Precisa diuréticos	1(2,20)
No se trata	1(2,20)
Número de CH transfundidos en URPA	
0	34(75,60)
1	8(17,80)
2	2(4,40)
3	1(2,20)
Diuresis 1ªh en URPA*	100(160,00)
Diuresis 2ªh en URPA*	67,50(110,00)
Diuresis 3ªh en URPA*	70,00(160,00)
Diuresis 4ªh en URPA*	77,50(122,50)
Temperatura en URPA °C**	36,31(0,34)

*Datos expresados en Me(RI) ** Datos expresados en \bar{x} (DE), n=7 URPA: Unidad de Reanimación PostAnestésica, CH: concentrados de hemáties

Tabla 16a. Datos analíticos en URPA (postoperatorio inmediato)

Variables	Global \bar{x} (DE)
Hb (g/dL)	10,05(1,62)
Cr en plasma (mg/dL)	0,80(0,25)
U en plasma (mg/dL)	42,13(15,00)
CK en plasma* (U/L)	113(95,00)
Bilirrubina total en plasma * (mg/dL)	0,45(0,40)
GOT plasma* (U/L)	20,00(11,30)
GPT plasma* (U/L)	22,00(8,50)
LDH plasma* (U/L)	538,00(181,50)
Alb en plasma (g/dL)	2,49(5,51)
pH sangre venosa	7,33(0,04)
pCO ₂ sangre venosa * (mmHg)	48 h,00(11,50)
Bic sangre venosa* (mmol/L)	24,00(5,00)
EB en sangre venosa (mmol/L)	0,06(2,98)

*Datos expresados en Me(RI). Hb: hemoglobina, Cr: creatinina, U: urea, CK: creatinquinasa, GOT: transaminasa glutámico oxalacética, GPT: transaminasa glutámico pirúvica, LDH: lactato dehidrogenasa, Alb: albúmina, pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono, Bic: bicarbonato, EB: exceso de base.

Tabla 17a. Balance de soluciones hidroelectrolíticas en el primer día postoperatorio.

Variables	Global n(%)
Hipotensión en 1er DPO	
No	41(89,10)
Responde a carga de volumen	5(10,90)
Oliguria en el 1er DPO	
No	27(58,70)
Responde a carga de volumen	10(21,70)
Precisa diuréticos	2(4,30)
No se trata	7(15,20)
CH transfundidos en el 1er DPO	
0	43(93,50)
1	1(2,20)
2	2(4,30)
Diuresis turno mañana (8-15)* N=7	200(300)
Diuresis turno tarde (15-22)* N=42	550(587,50)
Diuresis turno noche (22-8) * N=44	300(337,50)
Sueroterapia adecuada en el 1er DPO	41(89,10)
Tipo de sueroterapia	
Suero fisiológico	24(52,20)
Solución polielectrolítica	15(32,60)
Suero glucosalino 1/3	7(15,20)

*Datos expresados en Me(RI) DPO: día postoperatorio CH: Concentrado de hematíes

Tabla 18a. Balance de soluciones hidroelectrolíticas en el segundo DPO.

Variables	Global n(%)
Hipotensión en 2° DPO	
No	33(73,30)
Responde a carga de volumen	11(24,40)
Medicación en bolo	1(2,20)
Oliguria en el 2° DPO	
No	27(58,70)
Responde a carga de volumen	6(13)
Precisa diuréticos	6(13)
No se trata	6(13)
No responde a medidas conservadoras	1(2,20)
CH transfundidos en el 2° DPO	
0	40(85,10)
1	2(4,30)
2	5(10,60)
Diuresis turno mañana (8-15)* N=38	300(267,50)
Diuresis turno tarde (15-22)* N=35	225(200)
Diuresis turno noche (22-8)* N=34	525(350)
Sueroterapia adecuada en el 2° DPO	
Ninguna	5(10,90)
<20ml/kg	10(21,70)
>20ml/kg	31(67,40)
Tipo de sueroterapia	
Suero fisiológico	19(44,20)
Solución polielectrolítica	13(30,20)
Suero glucosalino 1/3	8(18,60)
Ninguno	2(4,70)
Ringer Lactato	1(2,30)

*Datos en Me(RI). DPO: día postoperatorio

Tabla 19a. Datos analíticos del segundo día postoperatorio.

Variables	Global \bar{x} (DE)	N
Bilirrubina total en plasma * (mg/dL)	0,40(0,40)	21
GOT plasma* (U/L)	28(25)	22
GPT plasma* (U/L)	21,50(11,50)	22
LDH plasma* (U/L)	494(169)	17
Alb en plasma (g/dL)	2,42(0,33)	20
pH sangre venosa	7,37(0,05)	20
pCO2 sangre venosa * (mmHg)	42,28(8,02)	20
Bic sangre venosa* (mmol/L)	23,43(2,09)	20
EB en sangre venosa (mmol/L)	-0,87(2,37)	17

*Datos en Me(RI)

Tabla 20a. Deterioro de la función renal durante el ingreso según la escala RIFLE (aplicando el doble criterio de creatinina y diuresis)

Variable	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
RIFLE (doble criterio)				
Sin aumento de riesgo	10(22,20)	0	10(29,40)	0,137
Riñón en Riesgo (R)	10(22,20)	4(36,40)	6(17,60)	
Riñón con Lesión (I)	23(51,10)	7(63,60)	16(47,10)	
Riñón en fallo (F)	2(4,40)	0	2(5,90)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 21a. Deterioro de la función renal según escala AKIN (aplicando el doble criterio de creatinina y diuresis)

Variable	Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	P*
AKIN doble criterio				
No	8(18,60)	0	8(24,20)	0,298
Estadio I	11(25,60)	4(40)	7(21,20)	
Estadio II	23(53,50)	6(60)	17(51,50)	
Estadio III	1(2,30)	0	1(3)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 22a. Variables resumen del ingreso

Variables	Global n(%)
Duración de la estancia en días*	7(4)
Oliguria durante el 1er día postoperatorio	19(41,30)
Oliguria durante el 2º día postoperatorio	19(41,30)
Oliguria en cualquier momento del seguimiento	31(67,40)
Hipotensión que precise tratamiento durante la IQ	18(40)
Hipotensión durante el ingreso en hospitalización	15(32,60)
AINE recibido en el ingreso	
Ninguno	26(56,06)
Dexketoprofeno	22(44,90)
Ibuprofeno	1(2,04)
Número de dosis de AINE*	0(3)
Número de dosis de AINE en el ingreso	
0	26(53,10)
1	8(16,30)
3	5(10,20)
6	5(10,20)
7	1(2)
9	3(6,10)
12	1(2)
Dosis total de dipirona (g)*	32,17(31,11)
Dosis total de paracetamol (g)*	23,50(13,15)
Antibiótico recibido en el ingreso (exc. dosis intraoperatoria)	
Ninguno	1(2)
Cefazolina	40(81,60)
Vancomicina	6(12,20)
Clindamicina	1(2)
Levofloxacino	1(2)

*Datos expresados en Me(RI)

Tabla 23a. Distribución de la morbilidad en función de la presencia o no de AKI o diagnóstico de IRA al alta.

Variables		Complicaciones perioperatorias n(%)	P
Escala RIFLE*	Normal	13(59,12)	0,774
	R+I+F	9(40,95)	
IRA*	No	17(43,3)	0,713
	Sí	5(55,62)	
AKIN*	Normal	12(57,16)	0,537
	I+II+III	9(42,90)	

*Chi cuadrado y test exacto de Fisher .

Tabla 24a. Tasa transfusional global y según el sexo.

Variable		Global n(%)	Masculino n(%)	Femenino n(%)	p*
CH preoperatorio	0	46(93,90)	13(100)	33(91,70)	1,000
	1	1(2)	0	1(2,80)	
	4	1(2)	0	1(2,80)	
	5	1(2)	0	1(2,80)	
CH IQ	0	45(95,70)	12(100)	33(94,30)	1,000
	1	1(2,10)	0	1(2,90)	
	2	1(2,10)	0	1(2,90)	
CH URPA	0	34(73,90)	11(91,70)	23(67,70)	0,590
	1	9(19,60)	1(8,30)	8(23,50)	
	2	2(4,40)	0	2(5,90)	
	3	1(2,20)	0	1(2,90)	
CH 1er DPO	0	43(87,80)	12(100)	31(91,20)	1,000
	1	1(2,05)	0	1(2,90)	
	2	2(4,10)	0	2(5,70)	
CH 2° DPO	0	40(81,60)	11(91,70)	29(82,90)	1,000
	1	2(4,10)	0	2(5,70)	
	2	5(10,20)	1(8,30)	4(11,40)	
CH más allá 2° DPO	0	48 h(98)	13(100)	35(97,20)	1,000
	1	1(2)	0	1(2,80)	
CH total ingreso	0	28(57,10)	11(84,60)	17(47,20)	0,386
	1	5(10,20)	1(7,70)	4(11,10)	
	2	11(22,40)	1(7,70)	10(27,80)	
	3	3(6,10)	0	3(8,30)	
	4	1(2)	0	1(2,80)	
	6	1(2)	0	1(2,80)	
% Transfusión en el ingreso		21(42,9)	2(15,40)	19(52,80)	0,025

CH: concentrados de hematíes, IQ: intervención quirúrgica, URPA: Unidad de recuperación postanestésica, DPO: día postoperatorio

ANEXO B

Tabla 1b. Correlación entre la edad y el resultado renal.

Variables		Edad x(DE)	P
Escala RIFLE*	O	83,86(6,39)	0,662
	R	84,47(7,97)	
	I	88,21(3,59)	
	F	87,45(-)	
IRA†	No	86,61(10,46)	0,335
	Sí	87(6,20)	
AKIN*	O	83,26(7,20)	0,145
	I	87,48 h(4,56)	
	II	86,24(2,19)	

*Datos en $\bar{x}(DE)$, test ANOVA † Datos en Me (RI), prueba U Mann Whitney

Tabla 2b. Influencia del peso en kg en la función renal.

Variables		Peso (kg) x(DE)	P
Escala RIFLE*	O	65,23(8,56)	0,990
	R	65,20(10,15)	
	I	63(4,24)	
	F	65(-)	
IRA**	No	65,18(8,94)	0,908
	Sí	64,75(10,83)	
AKIN*	O	65,35(10,41)	0,126
	I	64,24(6,31)	
	II	62,50(3,54)	

*ANOVA de un factor ** T de Student

Tabla 3b. Relación del IMC y el deterioro de la función renal.

Variables		IMC x(DE)	P
Escala RIFLE*	O	25,26(3,45)	0,672
	R	24,96(3,20)	
	I	27,81(1,61)	
	F	27,05(-)§	
IRA**	No	25,44(3,34)	0,705
	Sí	26,06(5,15)	
AKIN*	O	25,12(3,22)	0,736
	I	24,96(3,16)	
	II	26,86(0,27)	

*ANOVA de un factor ** T de Student § un solo caso

Tabla 4b. Influencia del tipo de fractura en la función renal.

Variables		Pertrocantánea n(%)	No pertrocantánea n(%)	p*
Escala RIFLE*	O	17(60,70)	9(50)	0,791
	R	8(28,60)	7(38,90)	
	I	2(7,10)	2(11,11)	
	F	1(3,60)	0(-)	
IRA*	No	22(75,90)	17(89,50)	0,286
	Sí	7(24,10)	2(10,50)	
AKIN*	O	15(57,70)	14(70,60)	0,777
	I	9(34,60)	4(23,50)	
	II	2(7,70)	1(5,90)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 5b. Influencia del tipo de intervención en la función renal.

Variables		Resto de intervenciones n(%)	Hemi y artroplastia n(%)	p*
Escala RIFLE	O	11(61,11)	15(53,57)	0,889
	R	5(27,77)	10(35,71)	
	I	2(11,11)	2(7,14)	
	F	0(-)	1(3,57)	
IRA	No	17(89,50)	22(75,90)	0,286
	Sí	2(10,50)	7(24,10)	
AKIN	O	11(64,70)	16(61,54)	1,000
	I	5(29,41)	8(30,77)	
	II	1(5,88)	2(7,69)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 6b. Influencia del “tiempo transcurrido entre la fractura y el ingreso hospitalario” y “entre el ingreso y la intervención quirúrgica” en los resultados de función renal.

Variables		Tiempo entre fractura e ingreso hospitalario (h) Me(RI)	p	Retraso quirúrgico (h) Me(RI)	P
Escala RIFLE*		2,10(8)	0,102	48 h(50)	0,296
	O	1(2,30)		48 h(58)	
	R	1(-)‡		84(-)‡	
	I				
IRA	No	1,75(5,50)	0,454	48 h(49)	0,281
	Sí	1(2,50)		73(70)	
AKIN*	O	2(5)	0,543	48 h(72)	0,607
	I	1(5,30)		48 h(52)	
	II	1(-)‡		26(-)‡	

‡ No es posible calcular el rango intercuartílico porque la n es 3. * Test Kruskal-Wallis, el resto U de Mann-Whitney. ‡significación asintótica, resto exactas

Nuestra muestra tiene una alta proporción de hipertensos, un 79,1% están diagnosticados al ingreso.

Tabla 7b. Influencia de la hipertensión en la función renal.

Variables		No Hipertensión n(%)	Antecedente de Hipertensión n(%)	p*
Escala RIFLE	O	4(36,36)	22(62,85)	0,285
	R	6(54,54)	9(35,26)	
	I	1(9,09)	3(8,57)	
	F	0	1(2,86)	
IRA	No	9(81,80)	30(81,80)	1,000
	Sí	2(18,20)	7(18,20)	
AKIN	O	6(66,67)	21(61,76)	1,000
	I	3(33,33)	10(29,41)	
	II	0	3(8,82)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 8b. Relación entre el deterioro de la función renal y el antecedente de enfermedad renal crónica (ERC).

Variables		Sin ERC n(%)	ERC n(%)	p*
Escala RIFLE	O	24(58,54)	2(40)	0,523
	R	12(29,27)	3(60)	
	I	4(9,76)	0	
	F	1(2,44)	0	
IRA	No	36(87,80)	3(42,90)	0,017
	Sí	5(12,20)	4(57,10)	
AKIN	O	24(63,16)	3(60)	1,000
	I	11(28,95)	2(40)	
	II	3(7,89)	0	

*Test exacto de Fisher

Tabla 9b. Relación entre el deterioro de la función renal y el antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Variables		Sin ICC n(%)	ICC n(%)	p*
Escala RIFLE	O	21(61,76)	5(41,67)	0,396
	R	10(29,41)	4(41,67)	
	I	2(5,88)	2(16,67)	
	F	1(2,94)	0	
IRA	No	30(88,20)	9(64,30)	0,099
	Sí	4(11,80)	5(35,70)	
AKIN	O	21(56,62)	6(54,54)	0,868
	I	9(28,12)	4(36,36)	
	II	2(6,25)	1(9,09)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 10b. Relación entre el deterioro de la función renal y el antecedente de diabetes mellitus (DM).

Variables		No DM n(%)	DM n(%)	p*
Escala RIFLE	O	20(58,82)	6(50)	0,459
	R	11(32,35)	4(33,33)	
	I	3(8,82)	1(8,33)	
	F	0	1(8,33)	
IRA	No	32(91,40)	7(58,30)	0,007
	Sí	3(8,60)	6(46,20)	
AKIN	O	20(62,50)	7(63,63)	0,218
	I	11(34,37)	2(18,18)	
	II	1(3,12)	2(18,18)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 11b. Relación entre la presencia de cualquier tipo de descompensación preoperatoria y el deterioro de la función renal

Variables		Sin descompensación n(%)	Descompensación preoperatoria n(%)	p*
Escala RIFLE	O	16(55,17)	10(58,82)	0,291
	R	9(31,03)	6(35,29)	
	I	4(13,79)	0	
	F	0	1(5,88)	
IRA	No	24(77,40)	15(88,20)	0,460
	Sí	7(22,60)	2(11,80)	
AKIN	O	16(61,54)	11(64,70)	1,000
	I	8(30,77)	5(29,41)	
	II	2(7,69)	1(5,88)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 12b. Relación entre la presencia de descompensación renal preoperatoria y el deterioro de la función renal.

Variables		Sin descompensación renal preoperatoria n(%)	Descompensación renal preoperatoria n(%)	P
Escala RIFLE	O	24(55,81)	2(66,67)	1,000
	R	14(32,56)	1(33,33)	
	I	4(9,30)	0	
	F	1(2,32)	0	
Clasificación AKIN	O	25(62,50)	2(66,67)	1,000
	I	12(30)	1(33,33)	
	II	3(7,50)	0	

*Test exacto de Fisher

Tabla 13b. Relación entre la presencia de descompensación de la insuficiencia cardíaca preoperatoria y el deterioro de la función renal.

Variables		Sin descompensación ICC preoperatoria n(%)	Descompensación ICC preoperatoria n(%)	p*
Escala RIFLE	O	24(54,54)	2(100)	0,623
	R	15(34,09)	0	
	I	4(9,09)	0	
	F	1(2,27)	0	
IRA	No	37(82,20)	2(66,70)	0,472
	Sí	8(17,80)	1(33,30)	
AKIN	O	25(60,98)	2(100)	1,000
	I	13(31,70)	0	
	II	3(7,32)	0	

*Test exacto de Fisher

Tabla 14b. Relación entre la toma crónica de AINE y el deterioro de la función renal.

Variables		No toma crónica de AINE n(%)	Toma crónica de AINE n(%)	p*
Escala RIFLE	O	14(50)	11(64,71)	0,832
	R	10(35,71)	5(29,41)	
	I	3(10,71)	1(5,88)	
	F	1(3,57)	0	
IRA	No	23(79,30)	15(83,30)	1,000
	Sí	6(20,70)	3(16,70)	
AKIN	O	14(53,85)	12(75)	0,425
	I	10(38,46)	3(18,75)	
	II	2(7,69)	1(6,25)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 15b. Relación entre la toma crónica de IECA y el deterioro de la función renal.

Variables		No toma crónica de IECA n(%)	Toma crónica de IECA n(%)	p*
Escala RIFLE	O	19(59,38)	7(50)	0,273
	R	8(25)	7(50)	
	I	4(12,50)	0	
	F	1(3,12)	0	
IRA	No	28(82,40)	11(78,60)	1,000
	Sí	6(17,60)	3(21,40)	
AKIN	O	20(66,67)	7(53,85)	0,272
	I	7(23,33)	6(46,15)	
	II	3(10)	0	

*Test exacto de Fisher

Tabla 16b. Relación entre la toma crónica de ARAII y el deterioro de la función renal.

Variables		No toma crónica de ARAII n(%)	Toma crónica de ARAII n(%)	p*
Escala RIFLE	O	20(54,05)	6(66,67)	0,769
	R	13(35,13)	2(22,22)	
	I	3(8,11)	1(11,11)	
	F	1(2,70)	0	
IRA	No	31(81,60)	8(80)	1,000
	Sí	7(18,40)	2(20)	
AKIN	O	21(61,76)	6(66,67)	0,850
	I	11(32,35)	2(22,22)	
	II	2(5,88)	1(11,11)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 17b. Relación entre la toma crónica de diuréticos y el deterioro de la función renal.

Variables		No toma crónica de diuréticos n(%)	Toma crónica de diuréticos n(%)	p*
Escala RIFLE	O	17(60,71)	9(50)	0,439
	R	9(32,14)	6(33,33)	
	I	1(3,57)	3(16,67)	
	F	1(3,57)	0	
IRA	No	25(89,30)	14(70)	0,137
	Sí	3(10,70)	6(30)	
AKIN	O	17(68)	10(55,56)	0,697
	I	7(28)	6(33,33)	
	II	1(4)	2(11,11)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 18b. Relación entre la toma crónica de estatinas y el deterioro de la función renal.

Variables		No Toma estatinas n(%)	Sí Toma estatinas n(%)	p*
Escala RIFLE	O	16(51,61)	10(66,67)	0,330
	R	12(38,71)	3(20)	
	I	3(9,67)	1(6,67)	
	F	0	1(6,67)	
IRA	No	26(81,20)	13(81,20)	1,000
	Sí	6(18,80)	6(18,80)	
AKIN	O	18(62,07)	9(64,29)	0,397
	I	10(34,48 h)	3(24,43)	
	II	1(3,45)	2(14,29)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 19b. Relación entre la toma de AINE durante el ingreso y el deterioro de la función renal.

Variables		No AINE en el ingreso n(%)	AINE en el ingreso n(%)	p*
Escala RIFLE	O	12(50)	14(63,63)	0,777
	R	9(37,50)	6(27,27)	
	I	2(8,33)	2(9,09)	
	F	1(4,17)	0	
IRA	No	18(75)	21(91,30)	0,245
	Sí	6(25)	2(8,70)	
AKIN	O	13(56,52)	14(70)	0,706
	I	8(34,78)	5(25)	
	II	2(8,70)	1(5)	

*Test exacto de Fisher

Tabla 20b. Relación entre la toma de diuréticos durante el ingreso y el deterioro de la función renal.

Variables		No diuréticos durante el ingreso n(%)	Diuréticos durante el ingreso n(%)	p*
Escala RIFLE	O	16(57,14)	10(55,56)	0,484
	R	10(35,71)	5(27,78)	
	I	1(3,57)	3(16,67)	
	F	1(3,57)	0	
IRA	No	25(89,30)	14(70)	0,137
	Sí	3(10,70)	6(30)	
AKIN	O	16(64)	11(61,11)	0,779
	I	8(32)	5(27,78)	
	II	1(4)	2(11,11)	

*Test exacto de Fisher

ANEXO C

Tabla 1c. Distribución de la mortalidad hospitalaria en función de la presencia o no de AKI o diagnóstico de IRA.

Variables		Mortalidad hospitalaria n(%)	P
Escala RIFLE*	Normal	0	0,435
	R+I+F	1(5)	
IRA*	No	2(5)	0,149
	Sí	2(22,22)	
AKIN*	Normal	0	0,372
	I+II+III	1(6,2)	

*Chi cuadrado y test exacto de Fisher

Tabla 2c. Distribución de la mortalidad total en función de la presencia o no de AKI o diagnóstico de IRA al alta.

Variables		Mortalidad total n(%)	P
Escala RIFLE*	Normal	2(7,69)	1,000
	R+I+F	1(5)	
IRA*	No	4(10)	0,302
	Sí	2(22,22)	
AKIN*	Normal	1(3,70)	0,545
	I+II+III	2(12,50)	

*Chi cuadrado y test exacto de Fisher

Tabla 3c. Descripción de la Mortalidad durante el ingreso y en los 6 meses post alta

Edad/ Sexo		Causa	ASA	NMS	1	2	3	4	5
94/F	PRE	EAP + IRA	3	4	88,49	37,05	-	-	Sí
87/M	PRE	EAP + IRA	4	5	71,05	19,15	-	-	Sí
91/F	2	EAP	3	5	64,57	15,45	I	II	No
	DPO								
94/F	1	Embolia	3	6	23,87	4,19	-	-	No
	DPO	grasa ¹							
88/F	POST	Isquemia	2	6	30,15	5,37	I	II	No
	*	mesentérica,							
		FMO ²							
87/F	POST	ColangioCa ³	2	8	56,92	12,35	R	I	No
	**								

PRE= preoperatorio, DPO= día postoperatorio, POST= tras el alta. *2 semanas tras el alta, **6 meses tras el alta. EAP= edema agudo de pulmón cardiogénico, IRA= insuficiencia renal aguda. ¹ Disnea súbita con parada cardiorespiratoria, ² Fracaso multiorgánico en el contexto de isquemia mesentérica, ³ Colangiocarcinoma grado IV y tromboembolismo pulmonar masivo M=Masculino, F= Femenino. 1=Morbilidad predicha POSSUM 2= Mortalidad predicha POSSUM 3=RIFLE 4=AKIN 5=IRA

ANEXO D

RIFLE

Creatinquinasa en URPA

Tabla 1d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK en URPA – RIFLE.

RIFLE	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK URPA	1,002	0,002	0,87	0,384	0,997	1,007
Sexo	0,259	0,224	-1,56	0,118	0,048 h	1,410
Edad	1,092	0,115	0,84	0,404	0,888	1,342
ARAll mantenido preoperatorio	4,812	5,897	1,28	0,200	0,435	53,155

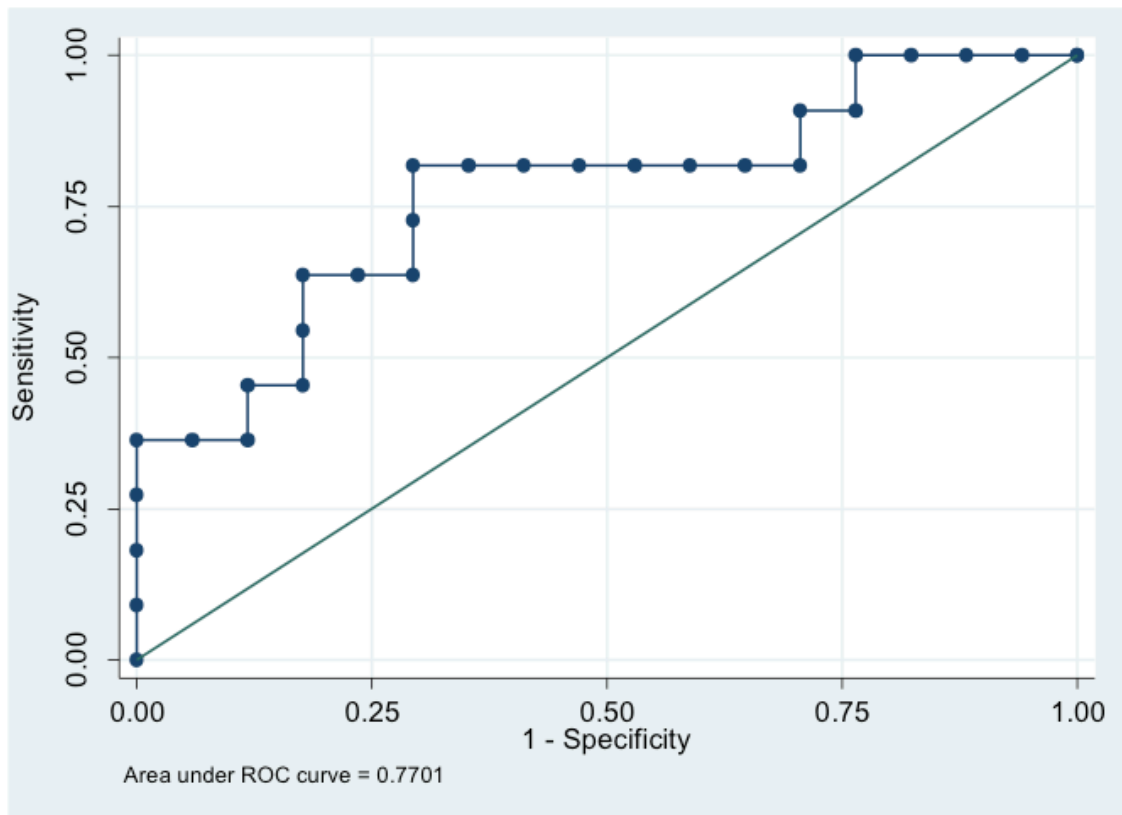
Número de observaciones: 28; Razón de probabilidad chi cuadrado: 6,16;
Probabilidad chi cuadrado: 0,188; Pseudo R2: 0,122

El modelo explica únicamente el 12,2% de la varianza de RIFLE, la bondad de ajuste es aceptable.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa en URPA que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,002 con una $p=0,384$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 1,002 (IC95% 0,997 a 1,007). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa en URPA aumenta el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE aumenta un 0,2%, pero este hallazgo no alcanza la significación.

Ninguna de las variables explica significativamente la varianza de la variable respuesta, aunque por el pequeño número de observaciones consideramos que este modelo no es confiable.

Figura 1d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en URPA – RIFLE.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo pobre, puesto que el AUC es de 0,77.

Este modelo no se tomará en cuenta en las conclusiones.

Creatinquinasa a las 12 h.

Tabla 2d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK a las 12 h de la intervención – RIFLE.

RIFLE	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 12 h	1,001	0,002	0,75	0,450	0,998	1,005
Sexo	0,205	0,196	1,66	0,097	0,032	1,333
Edad	1,127	0,105	1,28	0,201	0,938	1,354
Transfusión preoperatoria	30,148 h	48 h,065	2,14	0,033	1,325	685,992

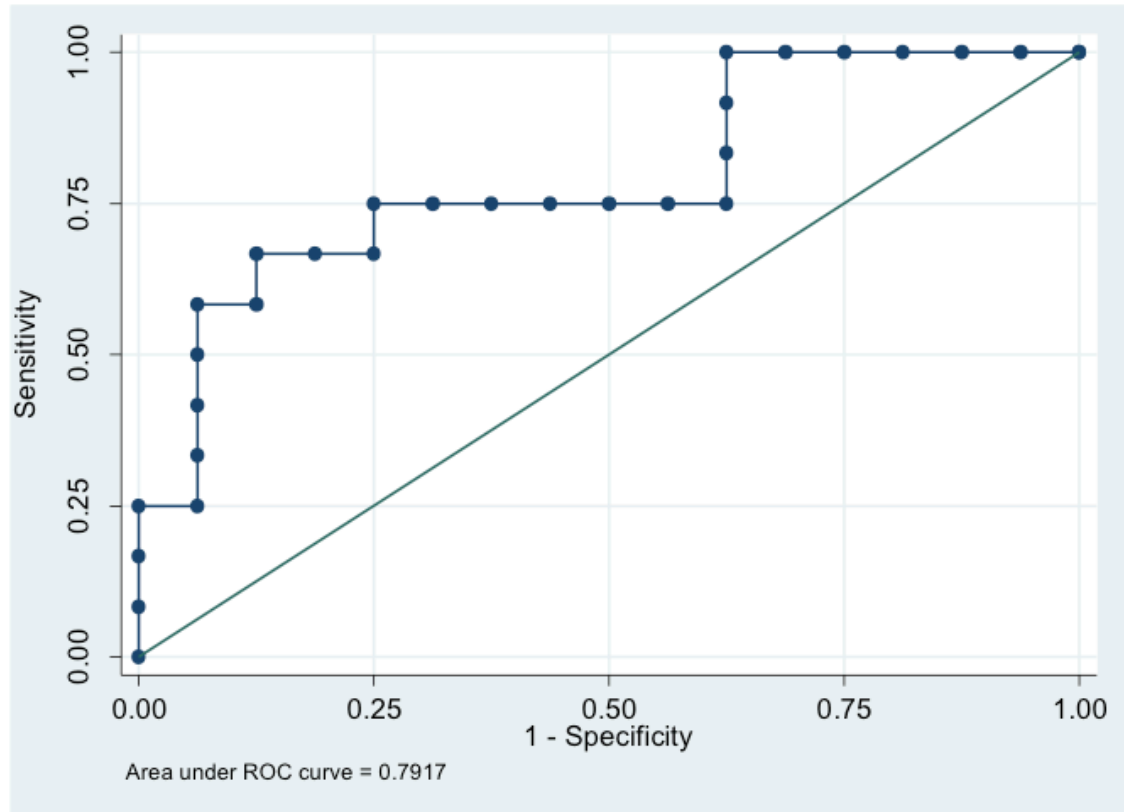
Número de observaciones: 31; Razón de probabilidad chi cuadrado: 13,52; Probabilidad chi cuadrado: 0,009; Pseudo R2: 0,224

El modelo explica el 22,4% de la varianza de RIFLE, la bondad de ajuste no es buena.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa a las 12 h que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,001 con una $p=0,450$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 1,001 (IC95% 0,998 a 1,005). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa a las 12 h aumenta en una unidad el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE aumenta un 0,1%, pero este hallazgo no alcanza la significación.

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es el hecho de haber recibido una transfusión preoperatoria con una OR del 30,148 h (IC95% 1,325 – 685,992). Es decir, el recibir una transfusión preoperatoria aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala RIFLE más de 30 veces, respecto de no ser transfundido aunque este resultado debe evaluarse con precaución porque se basa solo en tres observaciones.

Figura 2d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en 12 h – RIFLE.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,79.

Creatinquinasa a las 24 h.

Tabla 3d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK a las 24 h de la intervención – RIFLE.

RIFLE	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 24 h	1,002	0,002	0,68	0,494	0,997	1,006
Sexo	0,396	0,330	-1,11	0,266	0,077	2,024
Edad	1,060	0,064	0,98	0,328	0,943	1,193
Transfusión preoperatoria	14,860	19,241	2,08	0,037	1,114	188,016

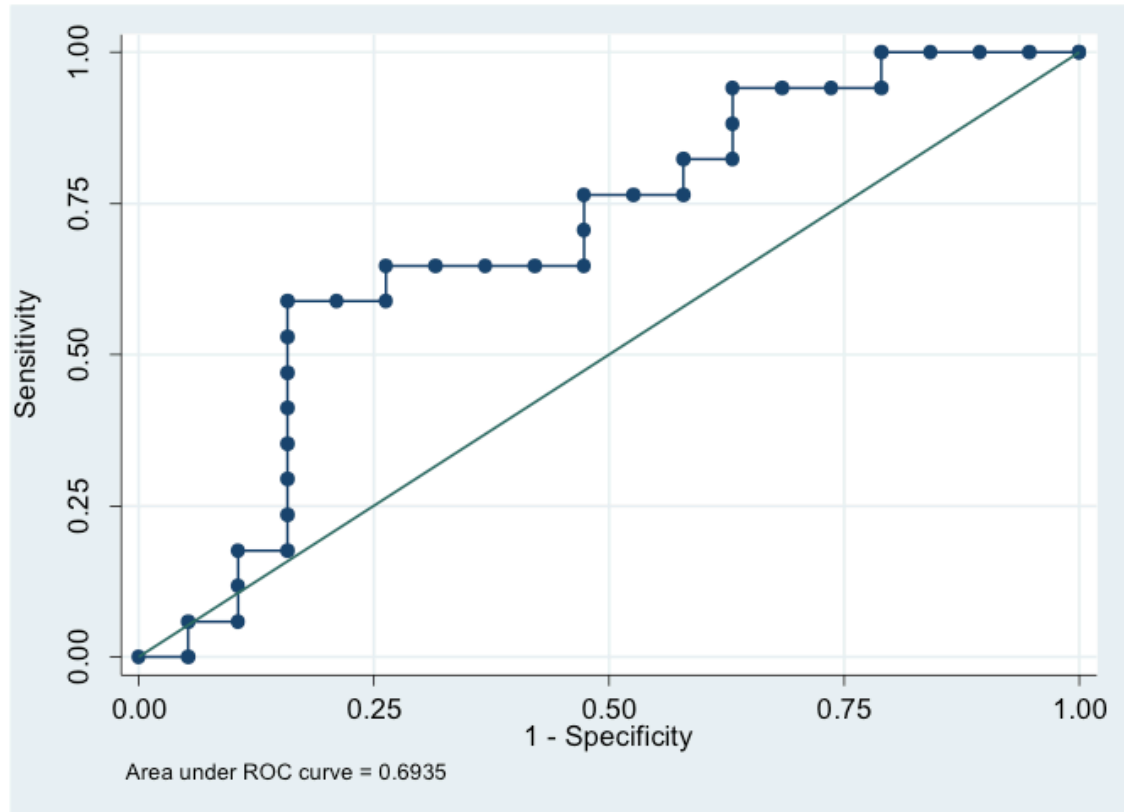
Número de observaciones: 39; Razón de probabilidad chi cuadrado: 9,24; Probabilidad chi cuadrado: 0,055; Pseudo R2: 0,113

El modelo explica el 11,3% de la varianza de RIFLE, la bondad de ajuste es aceptable.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa a las 24 h que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,002 con una $p=0,494$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 1,002 (IC95% 0,997 a 1,006). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa a las 24 h aumenta en una unidad el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE aumenta 0,2%, pero este hallazgo no alcanza la significación estadística.

El factor explicativo que presenta una OR estadísticamente significativa es el hecho de haber recibido una transfusión preoperatoria con una OR del 14,860 (IC95% 1,114 – 188,016). Es decir, el recibir una transfusión preoperatoria aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala RIFLE más de 14 veces, respecto de no ser transfundido aunque este resultado debe evaluarse con precaución porque se basa solo en tres observaciones.

Figura 3d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en 24 h – RIFLE.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo pobre, puesto que el AUC es de 0,69.

Creatinquinasa a las 48 h.

Tabla 4d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK a las 48 h de la intervención – RIFLE.

RIFLE	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 48 h	1,018	0,006	2,81	0,005	1,005	1,030
Sexo	2,612	3,676	0,69	0,493	0,167	41,031
Edad	1,217	0,120	1,99	0,047	1,002	1,476
Toma de estatinas	0,094	0,112	-1,98	0,047	0,009	0,972
Transfusión preoperatoria	11,616	20,737	1,37	0,170	0,351	384,278

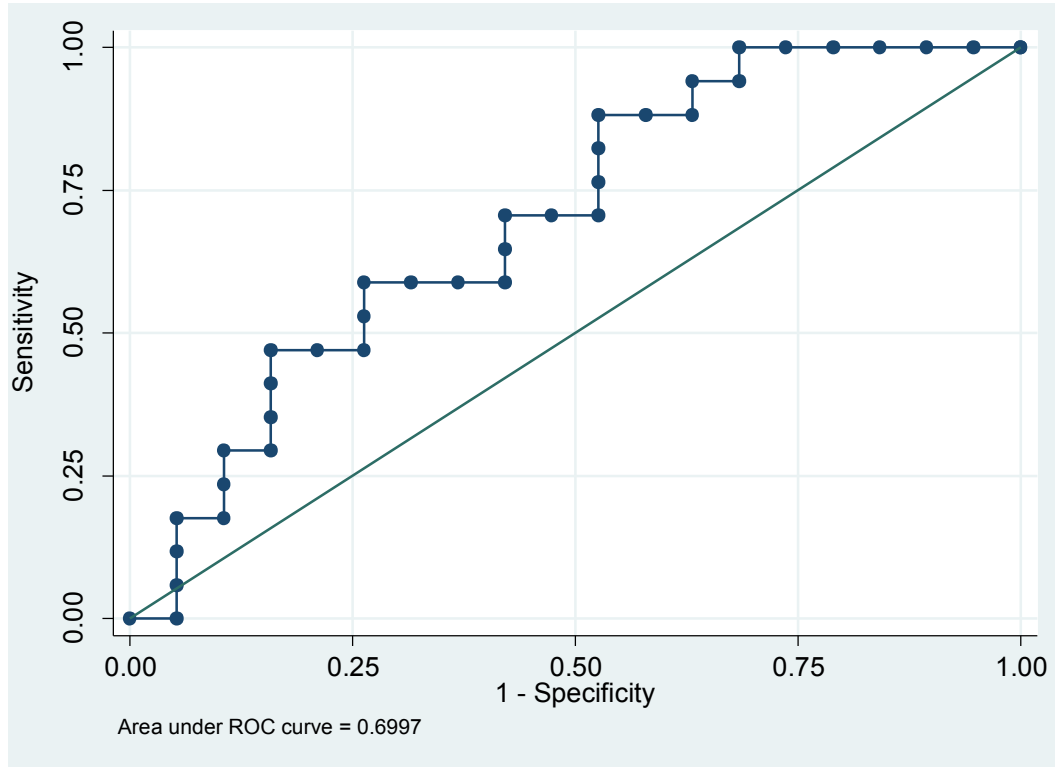
Número de observaciones: 28; Razón de probabilidad chi cuadrado: 23,55; Probabilidad chi cuadrado: 0,0003; Pseudo R2: 0,419

El modelo explica el 41,9% de la varianza de RIFLE, la bondad de ajuste no es buena.

Por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 48 h el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE aumenta un 1,8%, siendo este hallazgo estadísticamente significativo (ORA 1,018 IC95% 1,005-1,030).

Otros factores explicativos que presentan una ORA estadísticamente significativa son la Edad con una ORA del 1,217 (IC95% 1,002 – 1,476) y la toma crónica de estatinas con una ORA de 0,093 (IC95% 0,009 – 0,972) siendo ambas estadísticamente significativas a un nivel $p=0,047$. En el caso de la edad por cada incremento de un año el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala RIFLE aumenta un 21,7%. En el caso de la toma crónica de estatinas el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala RIFLE disminuye un 90,7% respecto de los que no toman estatinas de forma crónica.

Figura 4d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en 48 h – RIFLE.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,70.

A pesar de la significación de los predictores y de que el modelo explica una buena parte de la variabilidad de RIFLE observamos poca de bondad de ajuste y moderada capacidad de predicción del modelo.

Se ha intentado buscar el nivel de CK a las 48 h que mejor predice la clasificación en alguna de las categorías de la escala RIFLE mediante la maximización del AUC, siendo este 207 U/mL, lo que nos da una curva ROC con un AUC=0,80. Esto resulta en un mayor poder predictivo que si tomamos la variable de forma continua.

Tabla 5d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK 48 h (binaria) – RIFLE.

RIFLE	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 48 h (binaria)	102,228	175,333	2,70	0,007	3,545	2947,666
Edad	1,123	0,095	1,37	0,172	0,951	1,326
Sexo	1,353	1,755	0,23	0,816	0,106	17,208
Toma de estatinas	0,138	0,208	-1,32	0,188	0,007	2,365
Transfusión preoperatoria	70,097	135,213	2,20	0,028	1,598	3073,457

Número de observaciones: 28; Razón de probabilidad chi cuadrado: 22,45; Probabilidad chi cuadrado: 0,0004; Pseudo R2: 0,3993

La ORA de 102,228 (IC95% 3,545-2947,666) indica que superar la cifra de 207 U/mL en la determinación de CK a las 48 h aumenta el riesgo de ser clasificado en alguna de las categorías de la escala RIFLE más 102 veces. Aún así los grandes intervalos de confianza del modelo hacen arriesgado afirmar que este es el punto de corte con relevancia clínica.

Creatinquinasa media.

Tabla 6d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK media – RIFLE.

RIFLE	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK media	1,004	0,003	1,56	0,119	0,999	1,009
Sexo	0,582	0,430	-0,73	0,464	0,137	2,473
Edad	1,075	0,063	1,24	0,214	0,959	1,206
Transfusión preoperatoria	16,261	20,48 h3	2,21	0,027	1,377	192,026

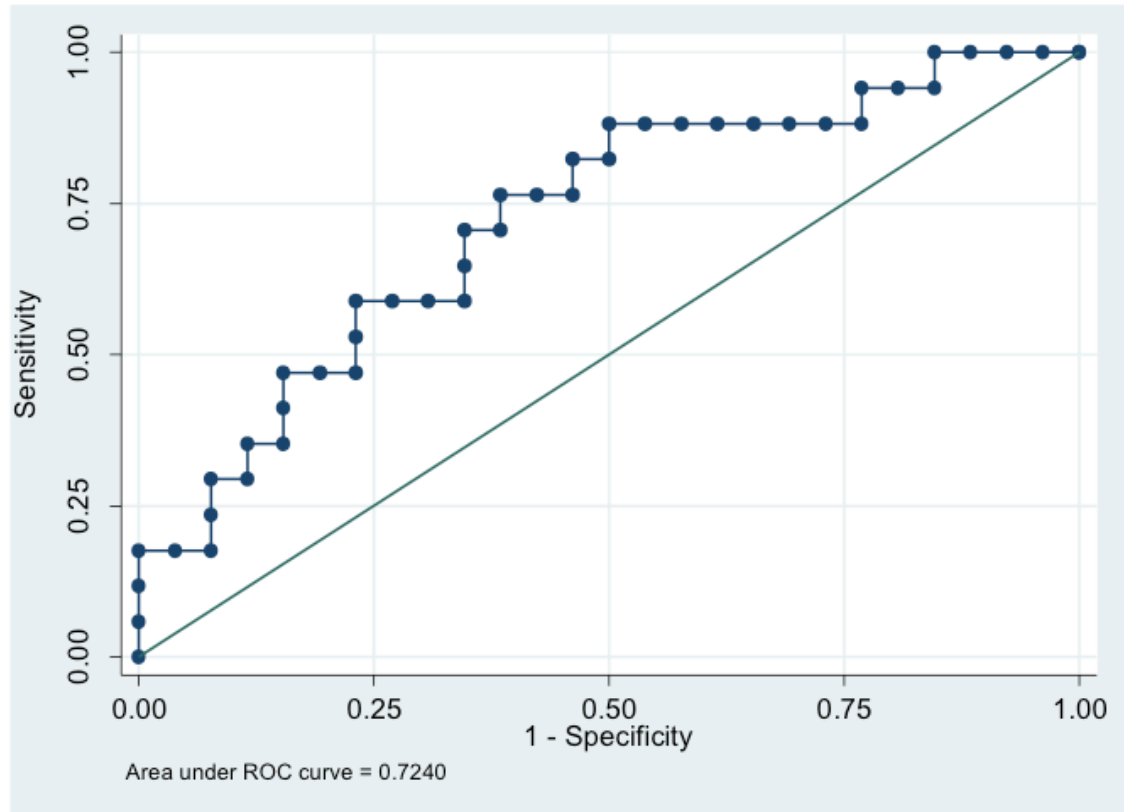
Número de observaciones: 46; Razón de probabilidad chi cuadrado: 11,64; Probabilidad chi cuadrado: 0,02; Pseudo R2: 0,129

El modelo explica el 12,9% de la varianza de RIFLE, la bondad de ajuste no es demasiado buena.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa media que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,004 con una $p=0,119$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 1,004 (IC95% 0,999 a 1,009). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa media aumenta en una unidad el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE aumenta un 0,4%, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo.

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es la transfusión preoperatoria con una ORA del 16,260 (IC95% 1,377 – 192,026) siendo estadísticamente significativa a un nivel $p=0,027$. El hecho de recibir una transfusión preoperatoria aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala RIFLE más de 16 veces aunque este resultado debe evaluarse con precaución porque se basa solo en tres observaciones.

Figura 6d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK media – RIFLE.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,72.

Creatinquinasa máxima.

Tabla 7d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK máxima – RIFLE.

RIFLE	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK máxima	1,002	0,002	1,37	0,172	0,999	1,005
Sexo	0,593	0,448 h	-0,69	0,490	0,135	2,610
Edad	1,069	0,063	1,13	0,257	0,953	1,199
Transfusión preoperatoria	16,338	20,712	2,20	0,028	1,362	193,002

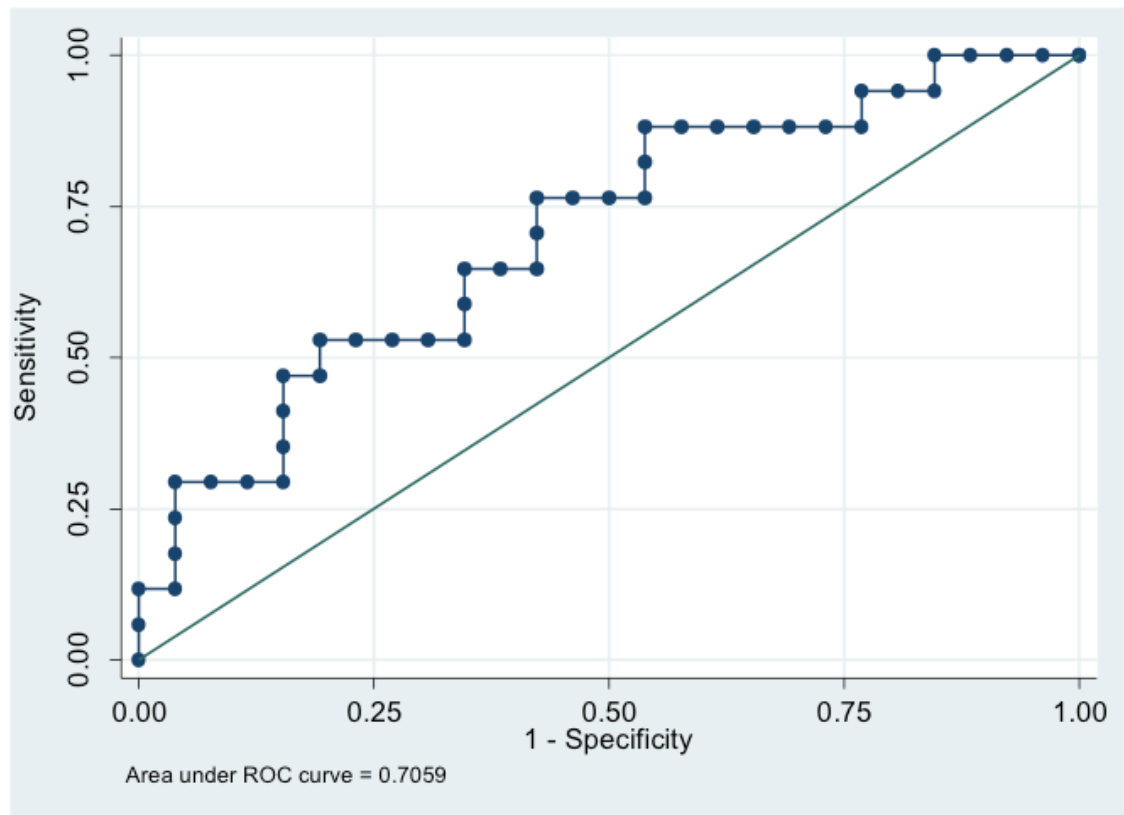
Número de observaciones: 46; Razón de probabilidad chi cuadrado: 11,03; Probabilidad chi cuadrado: 0,03; Pseudo R2: 0,122

El modelo explica el 12,2% de la varianza de RIFLE, la bondad de ajuste no es demasiado buena.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa máxima que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,002 con una $p=0,172$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 1,002 (IC95% 0,999 a 1,005). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa máxima aumenta el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE es un 0,2% mayor, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo.

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es la transfusión preoperatoria con una OR del 16,338 (IC95% 1,362 – 196,002) siendo estadísticamente significativa a un nivel $p=0,028$. El hecho de recibir una transfusión preoperatoria aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala RIFLE más de 16 veces aunque este resultado debe evaluarse con precaución porque se basa solo en tres observaciones.

Figura 7d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK máxima – RIFLE.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,71.

Escala AKIN

Creatinquinasa en URPA

Tabla 8d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK en URPA – AKIN.

AKIN	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK URPA	0,998	0,003	-0,67	0,504	0,991	1,004
Sexo	0,254	0,296	-1,17	0,240	0,026	2,501
Edad	0,937	0,114	-0,54	0,591	0,738	1,189
ARAll mantenido preoperatorio	5,926	9,708	1,09	0,277	0,239	1,189
Transfusión preoperatoria	108,196	249,151	2,05	0,040	1,230	9519,223
Hipotensión intraoperatoria significativa	10,373	12,130	2,00	0,045	1,048 h	102,629

Número de observaciones: 26; Razón de probabilidad chi cuadrado: 11,34; Probabilidad chi cuadrado: 0,08; Pseudo R2: 0,2756

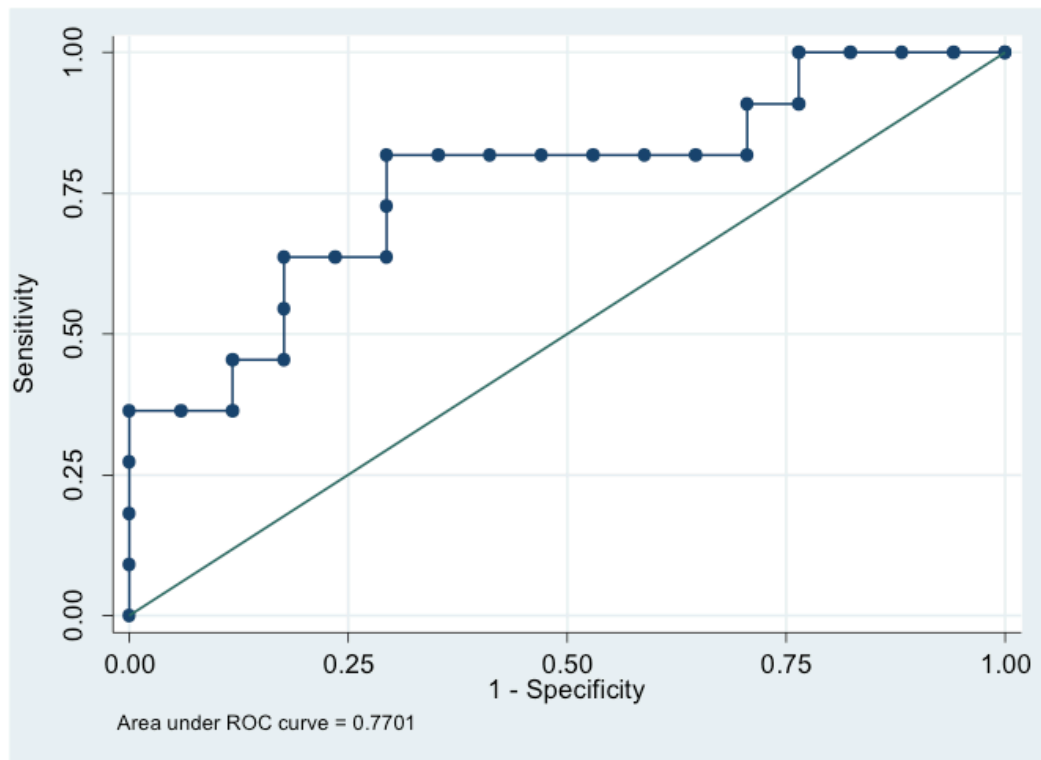
El modelo explica únicamente el 27,56% de la varianza de AKIN, la bondad de ajuste es aceptable.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa en URPA que se obtiene en el análisis multivariante es de 0,998 con una $p=0,504$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK en URPA el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala AKIN es de 0,998 (IC95% 0,997 a 1,007). Es decir la relación es inversa, cuando la creatinquinasa en URPA aumenta el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE disminuye un 0,2%, pero este hallazgo no alcanza la significación.

Los factores explicativos que presentan un impacto significativo son la transfusión de hemoderivados preoperatoria y presencia de hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen con una ORA del 108,196 (IC95% 1,048 h – 102 629) y 8,818 (IC95% 1,839 – 42,276) respectivamente. Es decir, el recibir una transfusión preoperatoria aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala AKIN más de 108 veces respecto de no presentarla, aunque este resultado debe evaluarse con precaución porque se basa solo en tres observaciones. Y para el caso de la hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen lo aumenta más de 8 veces. Los amplios errores estándar de ambos predictores y el

pequeño número de observaciones hacen que este modelo deba interpretarse con precaución.

Figura 8d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en URPA – AKIN.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,77.

Este modelo no se tendrá en cuenta en las conclusiones.

Creatinquinasa a las 12 h.

Tabla 9d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK 12 h – AKIN.

AKIN	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 12 h	0,999	0,003	-0,34	0,737	0,992	1,005
Sexo	0,283	0,330	-1,08	0,280	0,029	2,792
Edad	1,075	0,129	0,60	0,548 h	0,850	1,360
Transfusión preoperatoria	10,670	17,634	1,43	0,152	0,418	272,236
Hipotensión intraoperatoria significativa	33,783	38,815	3,06	0,002	3,554	321,124

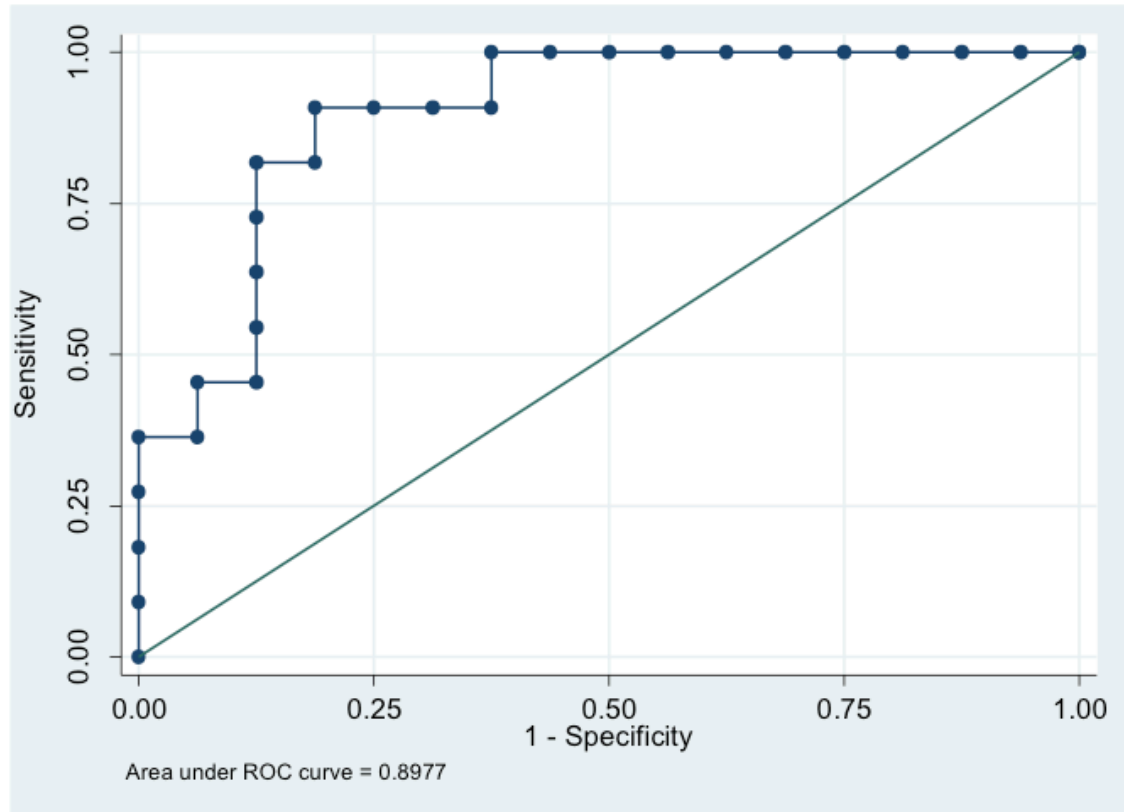
Número de observaciones: 30; Razón de probabilidad chi cuadrado: 18,71;
Probabilidad chi cuadrado: 0,02; Pseudo R2: 0,3535

El modelo explica únicamente el 35,3% de la varianza de AKIN, la bondad de ajuste no es buena.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa a las 12 h que se obtiene en el análisis multivariante es de 0,999 con una $p=0,737$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 12 h el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala AKIN es de 0,999 (IC95% 0,997 a 1,007). Esto sugiere falta de efecto, pero este hallazgo no alcanza la significación.

El factor explicativo que presenta un impacto significativo es la presencia de hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen con una ORA del 33,783 (IC95% 3,554 – 321,124). Es decir, el presentar una hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala AKIN más de 33 veces. El amplio errores estándar de este predictor y el pequeño número de observaciones hacen que este modelo no sea confiable.

Figura 9d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK 12 h – AKIN.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,90.

Este modelo no se tendrá en cuenta en las conclusiones.

Creatinquinasa a las 24 h.

Tabla 10d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK a las 24 h de la intervención – AKIN.

AKIN	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 24 h	1,001	0,003	0,26	0,794	0,995	1,007
Sexo	1,315	1,324	0,27	0,786	0,182	9,471
Edad	1,120	0,088	1,43	0,151	0,959	1,306
Transfusión preoperatoria	2,955	3,832	0,84	0,403	0,233	37,538
Hipotensión intraoperatoria significativa	8,051	6,426	2,61	0,009	1,685	38,479

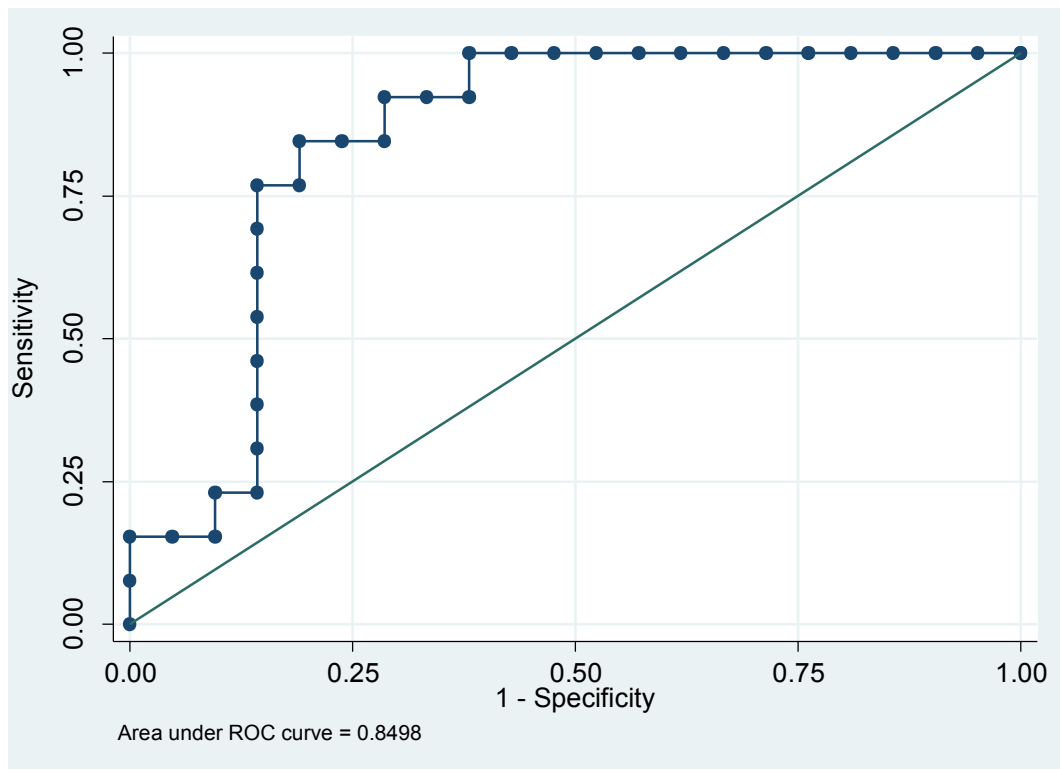
Número de observaciones: 37; Razón de probabilidad chi cuadrado: 14,63; Probabilidad chi cuadrado: 0,01; Pseudo R2: 0,2214

El modelo explica el 22,14% de la varianza de AKIN, la bondad de ajuste no es buena.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa a las 24 h que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,001 con una $p=0,794$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 1,001 (IC95% 0,995 a 1,006). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa a las 24 h aumenta el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE es un 0,1% mayor, pero este hallazgo no alcanza la significación.

El factor explicativo que presenta un impacto significativo es la presencia de hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen con una ORA del 8,051 (IC95% 1,685 – 38,479). Es decir, el presentar una hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala AKIN más de 8 veces.

Figura 10d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en 24 h – AKIN.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,85.

Creatinquinasa a las 48 h.

Tabla 11d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK a las 48 h de la intervención – AKIN.

AKIN	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 48 h	1,009	0,005	1,92	0,055	0,999	1,019
Sexo	1,476	2,027	0,28	0,777	0,100	21,786
Edad	1,300	0,132	2,59	0,010	1,066	1,586
Hipotensión intraoperatoria significativa	6,005	5,775	1,87	0,062	0,913	39,526

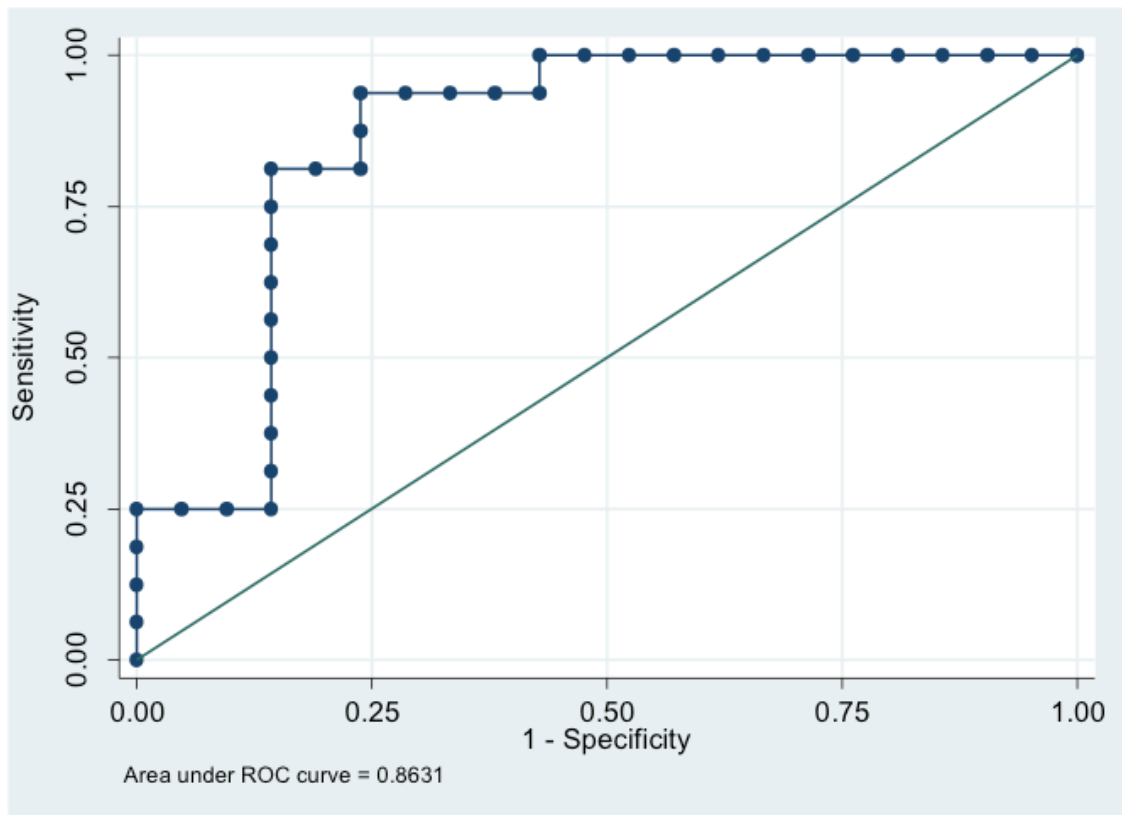
Número de observaciones: 28; Razón de probabilidad chi cuadrado: 16,73; Probabilidad chi cuadrado: 0,002; Pseudo R2: 0,3326

El modelo explica el 33,26% de la varianza de RIFLE, la bondad de ajuste no es demasiado buena.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa a las 48 h que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,009 con una $p=0,055$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 1,009 (IC95% 0,999 a 1,019). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa a las 24 h aumenta el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE es un 0,9% mayor, siendo este hallazgo casi estadísticamente significativo.

El factor explicativo que presenta un impacto significativo es la Edad con una ORA del 1,300 (IC95% 1,066 – 1,586) siendo estadísticamente significativas a un nivel $p=0,010$, por cada incremento de un año el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala AKIN aumenta un 30%.

Figura 11d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en 48 h – AKIN.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo es bastante buena, puesto que el AUC es de 0,86.

Creatinquinasa media.

Tabla 12d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK media – AKIN.

AKIN	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK media	1,003	0,004	0,78	0,433	0,996	1,010
Sexo	1,745	1,662	0,58	0,559	0,270	11,28
Edad	1,121	0,093	1,38	0,166	0,953	1,319
Transfusión preoperatoria	3,385	4,239	0,97	0,330	0,291	39,398
Hipotensión intraoperatoria significativa	6,142	4,508	1,48 h	0,013	1,457	25,889

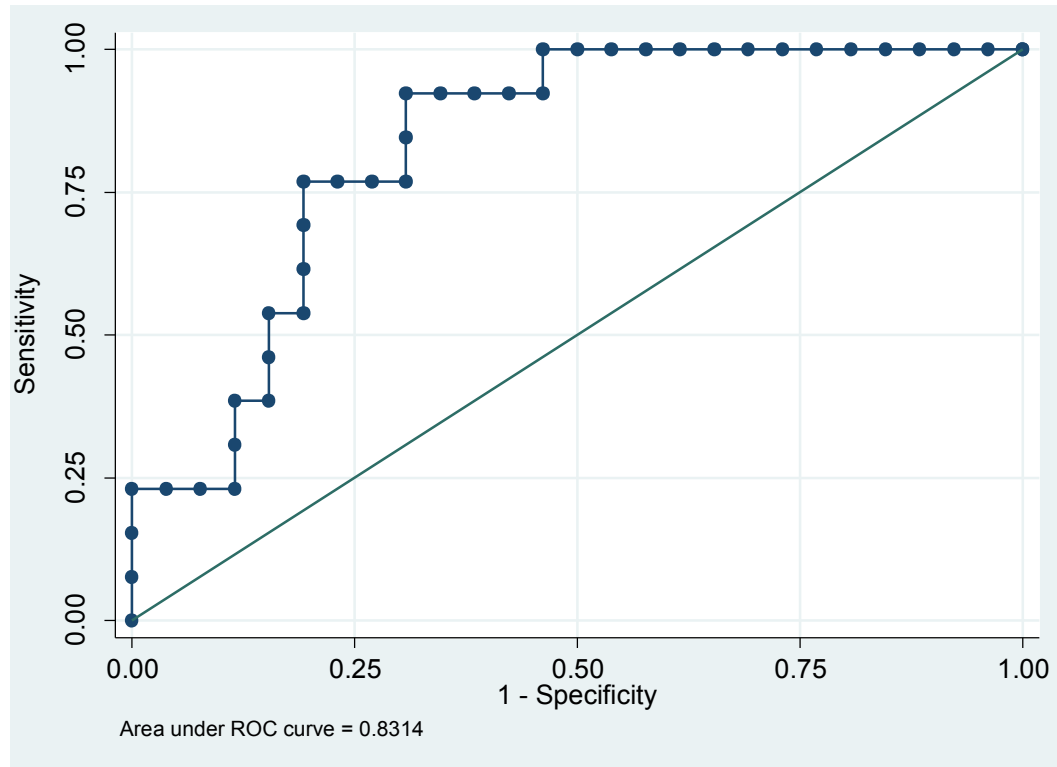
Número de observaciones: 42; Razón de probabilidad chi cuadrado: 13,84; Probabilidad chi cuadrado: 0,02; Pseudo R2: 0,1942

El modelo explica el 19,4% de la varianza de AKIN, la bondad de ajuste no es demasiado buena.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa media que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,003 con una $p=0,433$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 1,003 (IC95% 0,996 a 1,010). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa media aumenta el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE es un 0,3% mayor, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo.

El factor explicativo que presenta un impacto significativo es la presencia de hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen con una ORA del 6,142 (IC95% 1,457 – 25,889). Es decir, el presentar una hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala AKIN más de 6 veces.

Figura 12d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK media – AKIN.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,83.

Creatinquinasa máxima.

Tabla 13d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK máxima – AKIN.

AKIN	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK máxima	1,003	0,002	1,45	0,144	0,999	1,007
Sexo	2,759	2,666	1,05	0,294	0,415	18,336
Edad	1,176	0,094	2,04	0,042	1,006	1,375
Hipotensión intraoperatoria significativa	5,112	3,694	2,26	0,024	1,241	21,069

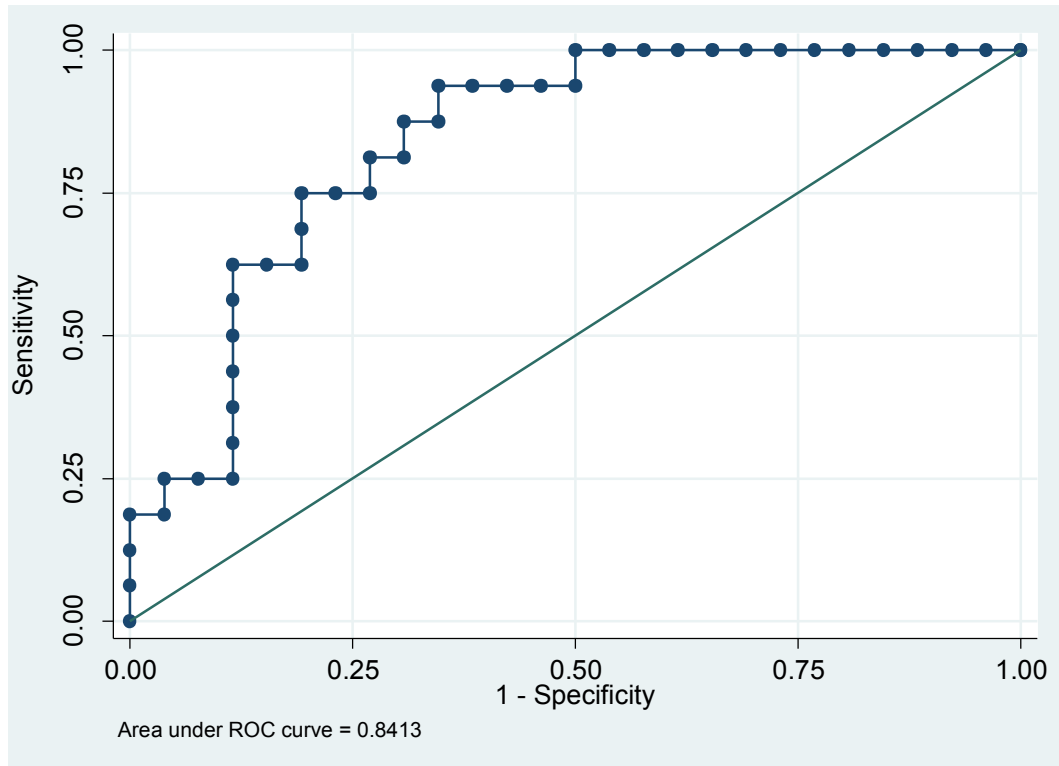
Número de observaciones: 42; Razón de probabilidad chi cuadrado: 13,49; Probabilidad chi cuadrado: 0,01; Pseudo R2: 0,1893

El modelo explica el 18,9% de la varianza de AKIN, la bondad de ajuste no es demasiado buena.

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa máxima que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,003 con una $p=0,144$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 1,003 (IC95% 0,999 a 1,007). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa máxima aumenta el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala AKIN es un 0,3% mayor, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo.

El factor explicativo que presenta un impacto significativo es la presencia de hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen con una ORA del 5,112 (IC95% 1,241 – 21,069). Es decir, el presentar una hipotensión intraoperatoria que no se resuelva con volumen aumenta el riesgo de ser clasificado en una categoría superior de la escala AKIN más de 5 veces.

Figura 15d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK máxima – AKIN.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo es buena, puesto que el AUC es de 0,84.

IRA**Creatinquinasa en URPA**

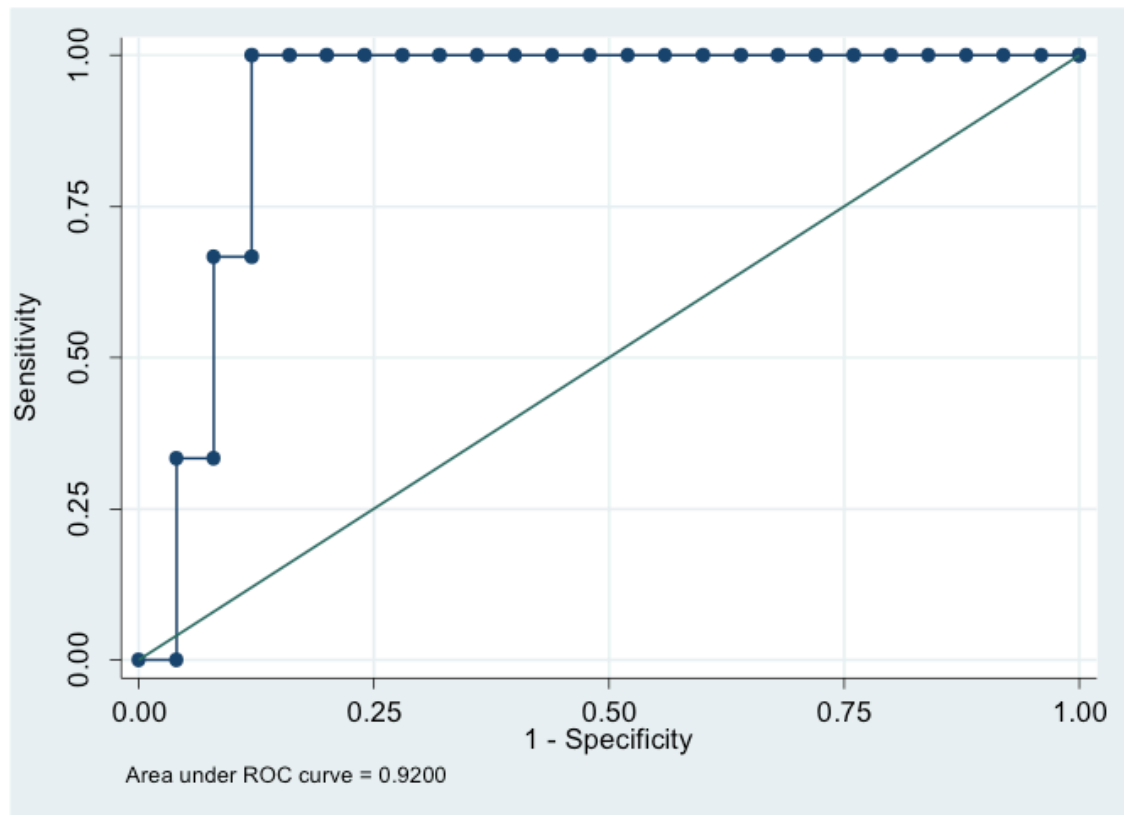
Tabla 14d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK en URPA – IRA.

IRA	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK URPA	0,991	1,007	1,86	0,173	0,979	1,004
DM	275,987	117,331	1,39	0,238	0,024	3141106, 142
Edad	0,922	1,256	0,13	0,723	0,590	1,442
Sexo	0,007	101,697	1,15	0,284	0,000	60,627

La odds ratio (ORA) de la creatinquinasa en URPA que se obtiene en el análisis multivariante es de 0,991 con una $p=0,173$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK en URPA el incremento de la probabilidad ser diagnosticado de IRA es de 0,991 (IC95% 0,979 a 1,004). Es decir la relación es inversa, cuando la creatinquinasa en URPA aumenta el riesgo de ser diagnosticado de IRA es un 0,9% menor, pero este hallazgo no alcanza la significación.

Ningún factor explicativo alcanza la significación. Debido al pequeño número de observaciones el modelo se considera inestable.

Figura 14d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en URPA – IRA.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo moderada, puesto que el AUC es de 0,92.

Este modelo no se tendrá en cuenta en las conclusiones.

Creatinquinasa a las 12 h.

Tabla 15d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK 12 h – IRA.

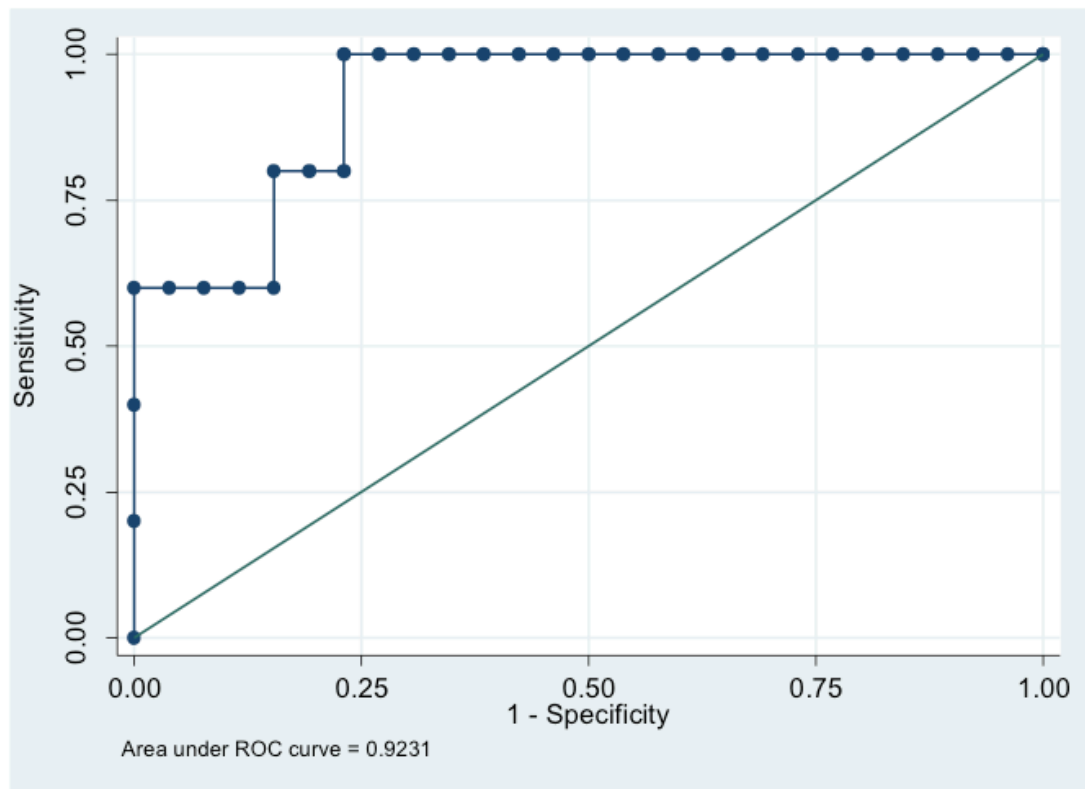
IRA	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 12 h	0,996	0,996	1,02	0,313	0,998	1,003
DM	661,154	37,263	3,22	0,073	0,550	794756,349
Edad	1,192	1,189	1,03	0,311	0,849	1,675
Sexo	0,008	33,784	1,88	0,170	0,000	7,925

N=28

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa a las 12 h que se obtiene en el análisis multivariante es de 0,996 con una $p=0,313$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 12 h el incremento de la probabilidad de ser diagnosticado de IRA es de 0,996 (IC95% 0,998 a 1,003). Es decir la relación es inversa, cuando la creatinquinasa a las 12 h aumenta el riesgo de ser diagnosticado de IRA es un 0,4% menor, pero este hallazgo no alcanza la significación.

Ningún factor explicativo alcanza la significación.

Figura 15d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK 12 h – IRA.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,92.

Creatinquinasa a las 24 h.

Tabla 16d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK a las 24 h de la intervención – IRA.

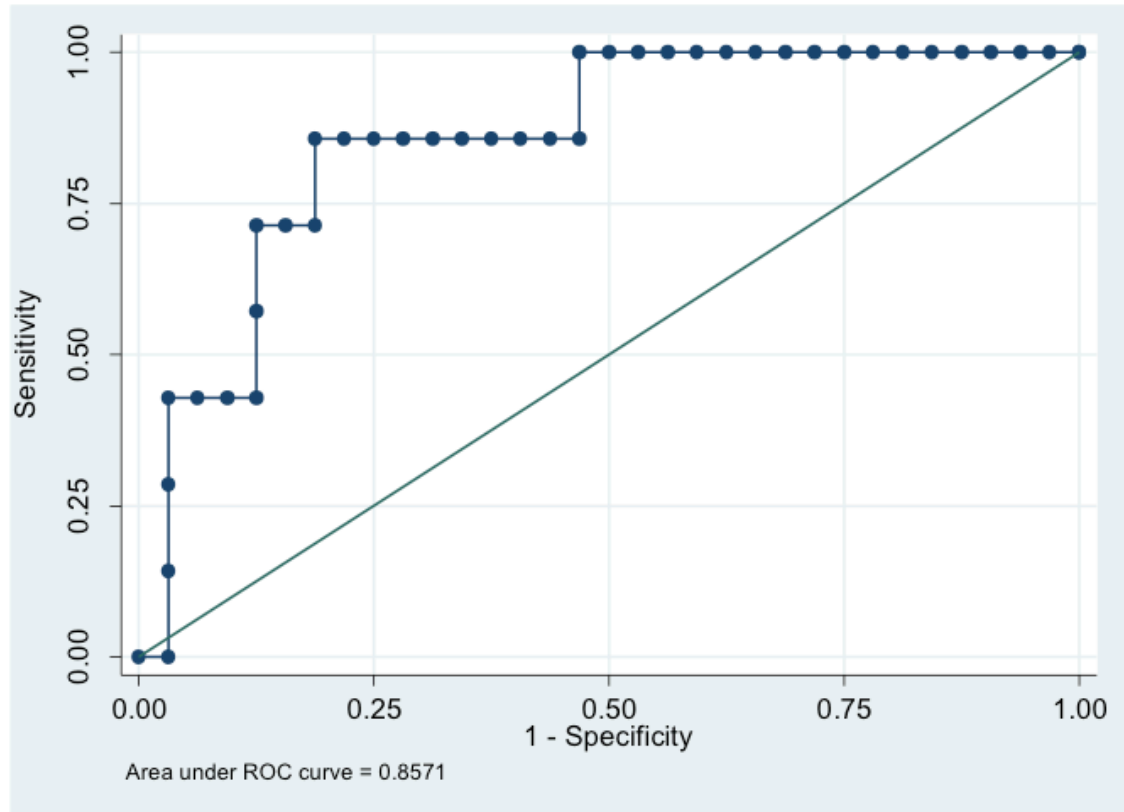
IRA	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 24 h	1,003	1,004	0,86	0,352	0,996	1,011
DM	13,122	499818,344	5,61	0,018	1,558	110,524
Edad	1,208	1,125	2,56	0,110	0,958	1,523
Sexo	0,549	3,908	0,194	0,660	0,038	7,933

N=39

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa a las 24 h que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,003 con una $p=0,352$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 24 h el incremento de ser diagnosticado de IRA es de 1,003 (IC95% 0,996 a 1,011). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa a las 24 h aumenta el riesgo de ser diagnosticado de IRA es un 0,3% mayor, pero este hallazgo no alcanza la significación.

El factor explicativo que presenta un impacto significativo es el antecedente de DM con una ORA del 13,122 (IC95% 1,558 – 110,524), aunque el amplio IC hace pensar que el modelo no es estable. Es decir, el antecedente de DM aumenta el riesgo de ser diagnosticado de IRA más de 13 veces.

Figura 16d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en 24 h – IRA.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,86.

Creatinquinasa a las 48 h.

Tabla 17d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK a las 48 h de la intervención – IRA.

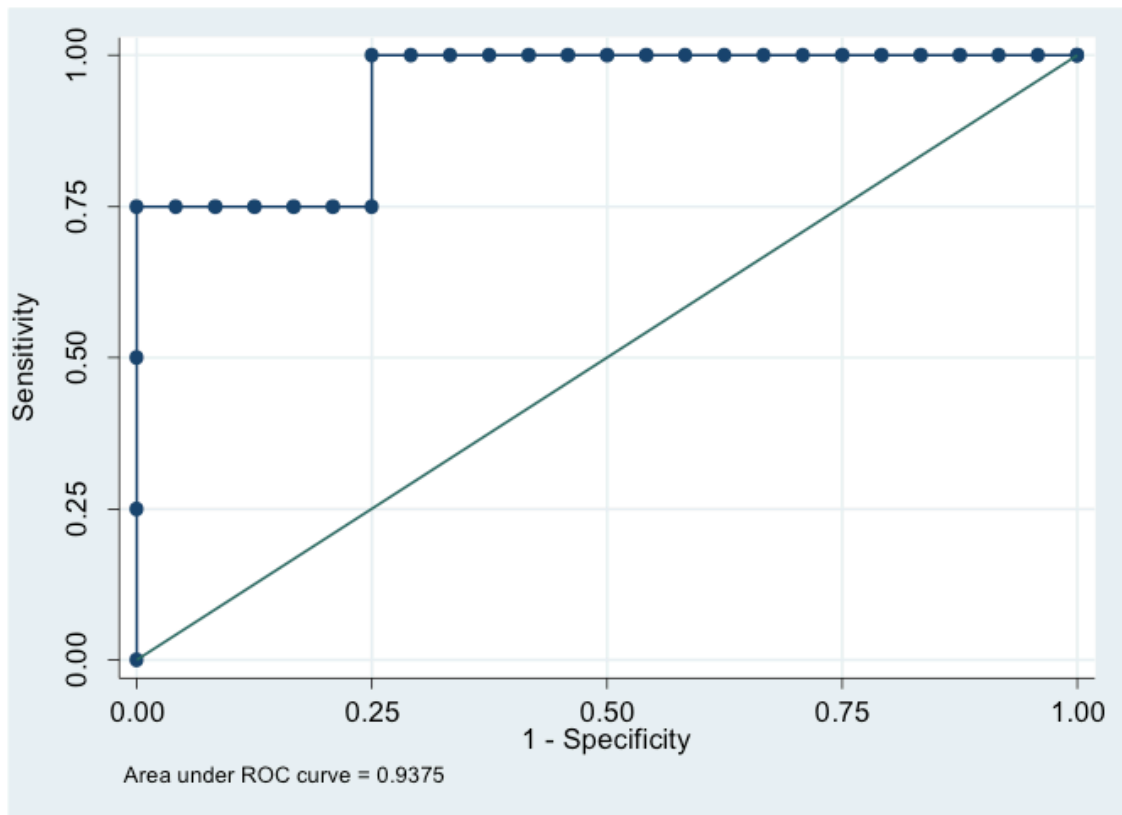
IRA	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK 48 h	1,023	1,028	0,65	0,419	0,968	1,080
DM	2579296,626	3682122,831	0,95	0,329	0,000	1,91x10 ¹⁹
Edad	3,530	4,047	0,81	0,367	0,228	54,628
Sexo	0,002	709,812	0,92	0,338	0,000	719,792

N=28

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa a las 48 h que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,023 con una $p=0,419$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK a las 48 h el incremento de la probabilidad ser diagnosticado de IRA es de 1,023 (IC95% 0,968 a 1,080). Es decir la relación es directa, cuando la creatinquinasa a las 24 h aumenta el riesgo de ser clasificado en la siguiente categoría de la escala RIFLE es un 2,3% mayor, siendo este hallazgo no estadísticamente significativo.

Ningún factor explicativo resulta significativo. Los amplios errores estándar y el pequeño número de observaciones hacen pensar que el modelo no es estable.

Figura 17d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK en 48 h – AKIN.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo es muy buena, puesto que el AUC es de 0,94.

Creatinquinasa media.

Tabla 18d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK media – IRA.

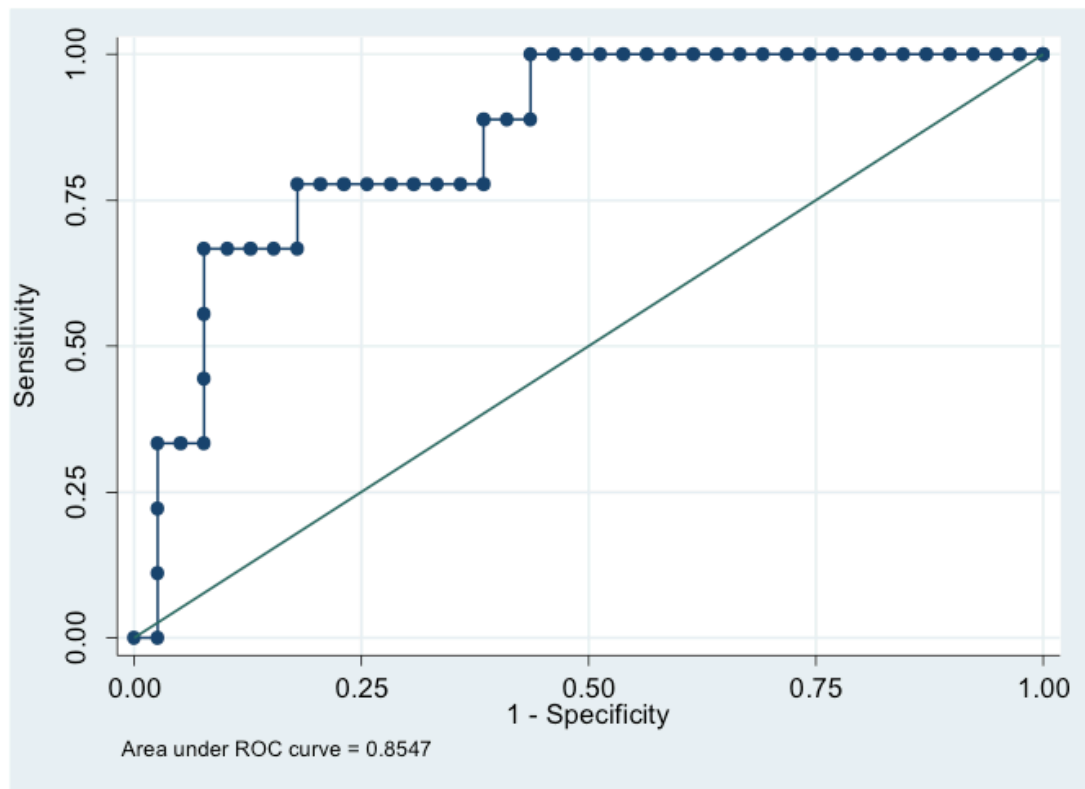
IRA	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK media	0,997	1,006	0,309	0,578	0,986	1,008
DM	12,911	2,869	5,894	0,015	1,637	101,834
ERC	10,617	3,117	4,319	0,038	1,144	98,531
Edad	1,167	1,132	1,554	0,213	0,915	1,48 h8
Sexo	0,320	3,360	0,883	0,347	0,030	3,443

N=49

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa media que se obtiene en el análisis multivariante es de 0,997 con una $p=0,578$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK al ingreso el incremento de la probabilidad de pasar a la categoría inmediatamente superior de la escala RIFLE es de 0,997 (IC95% 0,986 a 1,008). Esto sugiere falta de efecto pero este hallazgo no alcanza la significación.

El factor explicativo que presenta una ORA estadísticamente significativa es el antecedente de DM (OR 12,911 IC95% 1,637 – 101,834).

Figura 18d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK media – IRA.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo bastante buena, puesto que el AUC es de 0,86.

Creatinquinasa máxima.

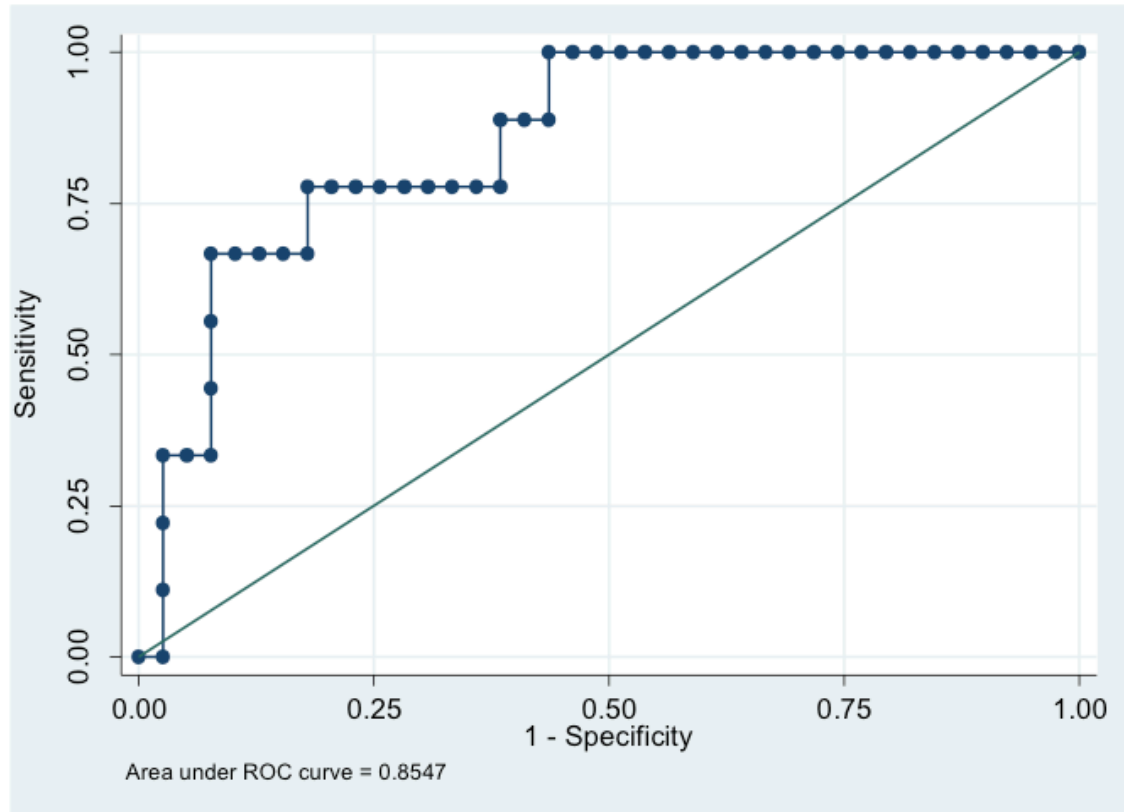
Tabla 19d. ORA para los diferentes predictores y sus intervalos de confianza en la regresión logística ordinal CK máxima – IRA.

IRA	ORA	Error Estándar	z	P> z	Intervalo confianza 95%	
CK máxima	1,000	1,001	0,03	0,867	0,994	1,005
DM	12,494	2,591	0,95	0,008	1,935	80,691
Edad	1,166	1,115	1,98	0,159	0,941	1,444
Sexo	0,353	2,936	0,94	0,333	0,043	2,913

La odds ratio ajustada (ORA) de la creatinquinasa máxima que se obtiene en el análisis multivariante es de 1,000 con una $p=0,867$. Esto indicaría que por cada unidad incremental (UI/mL) de CK máxima no hay cambio en la probabilidad de ser diagnosticado de IRA (IC95% 0,994 a 1,005). Esto sugiere ausencia de efecto, aunque el hallazgo no es significativo.

El factor explicativo que presenta un impacto significativo es el antecedente de DM con una ORA de 12,494 (IC95% 1,935 – 80,691). Es decir, el antecedente de DM aumenta el riesgo de ser diagnosticado de IRA más de 12 veces, aunque el amplio IC hace pensar que el modelo no es estable.

Figura 19d. Curva ROC del modelo de regresión logística CK máxima – IRA.



La curva ROC nos da una validez predictiva del modelo es buena, puesto que el AUC es de 0,86.

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la

18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48 ha Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la

AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la

AMM, Tokio 2004

59a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar

las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de

su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un

médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en

marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su

consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado

debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo

sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público..En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir

cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Relación entre la CKpls y el deterioro renal en el postoperatorio de la fractura proximal de fémur (CK-FR)

Cuaderno de recogida
de datos

Dra. Fernández Mulero

PREOPERATORIO

(1) Número paciente:

(2) Fecha de inclusión:

(3) Fecha de nacimiento:

(Rellenar un número por cada cuadro)

(4) **Sexo:** M F (5) **Peso** (Kg, sin decimales): _____ (6) **Altura** (m, dos decimales): _____

(En adelante, marcar una cruz, círculo o similares en la opción/es que corresponda/n)

(7) ¿Cumple el criterio de inclusión?

- ☐ Paciente de ≥ 65 años, programado para tratamiento quirúrgico de la fractura proximal de fémur.

(8) Descarte los siguientes criterios de exclusión (informe de urgencias, historia previa):

- ☐ Rechazo a la participación
- ☐ Fracturas múltiples
- ☐ Previsión de intervenciones múltiples en el mismo acto
- ☐ Enfermedad neoplásica activa
- ☐ Menos de 65 años de edad
- ☐ Trastornos de la fibra muscular (sospecha golpe de calor, síndrome neuroléptico maligno, enfermedad muscular hereditaria,...)
- ☐ Trastorno electrolítico grave
- ☐ Cetoacidosis diabética
- ☐ Estado hiperosmolar no cetósico
- ☐ Consumo activo de heroína
- ☐ Consumo activo de cocaína
- ☐ Enfermedad renal crónica terminal (FG calculado MDRD-4 <15 ml/min/1,73 m²)
- ☐ Antecedentes de cirrosis hepática

(9) ¿Ha firmado el paciente el consentimiento informado?

- ☐ Sí
- ☐ No, lo ha hecho un familiar por las razones habituales.

(10) Tipo de fractura (solicitud de intervención quirúrgica):

INSTRUCCIONES:

Datos a tomar durante la **evaluación preanestésica** o bien en el **antequirófano**, junto con la obtención del **consentimiento informado**

- ☐ Intracapsular (cabeza femoral)
- ☐ Subcapital (intracapsular)
- ☐ Transcervical (intracapsular)
- ☐ Basicervical (intracapsular)
- ☐ Pertrocantería (extracapsular)
- ☐ Intertrocantería (extracapsular)
- ☐ Subtrocantería (extracapsular)

(11) Tiempo transcurrido entre el traumatismo y la llegada al hospital: ____

(h o min)

(12) Procedimiento a realizar (solicitud de intervención quirúrgica):

- ☐ Clavo intramedular
- ☐ Tornillos canulados
- ☐ Hemiartroplastia
- ☐ Artroplastia total de cadera
- ☐ PFN/TFN
- ☐ DHS

(13) Antecedentes médicos del paciente (informe de urgencias, historia previa):

- ☐ Insuficiencia cardiaca congestiva
- ☐ Cardiopatía isquémica
- ☐ Enfermedad cerebrovascular
- ☐ Enfermedad renal crónica (cualquier estadio, ver en el anexo 1 definición y clasificación)
- ☐ Anemia crónica
- ☐ Estenosis de la arteria renal
- ☐ Hipertensión
- ☐ Diabetes mellitus
- ☐ Mieloma múltiple
- ☐ Hiperuricemia
- ☐ Hiperoxalemia
- ☐ Obstrucción ureteral o uretral
- ☐ Consumo de alcohol (cualquier grado)

(14) Tratamiento domiciliario:

- ☐ Toma crónica de estatinas o fibratos
- ☐ Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)
- ☐ Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)
- ☐ Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- ☐ Antiagregantes
- ☐ Diuréticos
- ☐ Anticoagulantes orales

☐ Corticoides (orales, inhalados...)

☐ Otros Especificar 1: _____

Especificar 2: _____

Especificar 3: _____

(15) Hemodinámica al ingreso (informe de urgencias):

TA _____ mmHg FC ____ lx' SpO2 _____%

(16) Datos de la analítica al ingreso:

Recuento leucocitos: _____ x 10⁶

Hb _____ g/dL

Plaquetas _____ x 10⁹

TP _____ %

TTPa _____ segundos

Albúmina _____ g/L

Creatinina _____ mg/dL

Urea _____ mg/dL

CK _____ UI

Mioglobina _____ ng/mL

(17) ¿Presenta el paciente alguna descompensación preoperatoria aguda?

- ☐ Ictericia o subictericia
- ☐ Insuficiencia cardiaca descompensada
- ☐ Arritmia cardiaca que requiere instauración de más tratamiento o de nueva aparición
- ☐ Infección activa sin afectación sistémica
- ☐ Sepsis
- ☐ Insuficiencia renal aguda o descompensación de ERC previa u oliguria (aproximadamente <400cc en un día)
- ☐ Enfermedad respiratoria aguda (hipoxemia, insuficiencia respiratoria, infección respiratoria no condensante, neumonía...)
- ☐ Anemia aguda
- ☐ DM descompensada
- ☐ Síndrome coronario agudo
- ☐ Enfermedad tromboembólica
- ☐ Otros Especificar 1: _____
Especificar 2: _____
Especificar 3: _____

(18) Tratamiento administrado en el preoperatorio:

- ☐ Sueroterapia (volumen)
 - ☐ ≥ 20ml/kg
 - ☐ < 20ml/kg
 - ☐ Ninguna
- ☐ Tipo de sueroterapia
 - ☐ Suero salino 0,9%

- ☐ Suero glucosalino
- ☐ Solución balanceada (Ringer lactato o polielectrolítica)
- ☐ Tromboprofilaxis
- ☐ Profilaxis antibiótica
 - ☐ Cefalosporinas
 - ☐ Aminoglicósidos
 - ☐ Otros
- ☐ AINE Especificar fármaco _____ Dosis _____
Duración del tratamiento _____
- ☐ Tratamiento domiciliario pautado en planta
 - ☐ Estatinas o fibratos
 - ☐ Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)
 - ☐ Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)
 - ☐ Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
 - ☐ Antiagregantes
 - ☐ Diuréticos
 - ☐ Anticoagulantes orales
 - ☐ Corticoides (orales, inhalados...)
- ☐ Transfusión de hemoderivados
- ☐ Administración de contraste yodado (¿TAC?)

Marcar si no
 suspendido al
 menos 24 h antes
 de la intervención

(Asigne la puntuación correspondiente en las siguientes escalas)

(19) New mobility score: _____

Movilidad	Sin dificultad	Con ayuda	Con ayuda de otra persona	De ninguna manera
Capaz de moverse por casa	3	2	1	0
Capaz de moverse fuera de casa	3	2	1	0
Capaz de ir a comprar solo/a	3	2	1	0

(20) ASA-Physical Status: _____

Clase I	Paciente saludable
Clase II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.

Clase III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía grave o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a grave, angor pectoris, infarto de miocardio antiguo, etc.
Clase IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal graves (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones graves en otros órganos, etc.
Clase V	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral grave, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica.

(21) RCRI: _____

Asignar un punto por cada respuesta positiva (0-5)
1. Cirugía de alto riesgo: intraperitoneal, intratorácica, vascular suprainguinal
2. Antecedentes de cardiopatía isquémica
3. Insuficiencia cardíaca congestiva
4. Enfermedad cerebrovascular (historia de accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular)
5. Diabetes mellitus insulino dependiente

(22) MDRD-4: _____ ml/min/1.73m²

Usar la web de la S.E.N.: <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>

(23) **Escala POSSUM Ortho** (Physiologic and Operative Severity Scale for the enUmeration of Mortality and Morbidity):

Puntuación fisiológica: _____

Puntuación operatoria: _____

Mortalidad prevista: _____ %

Morbilidad prevista: _____ %

<http://www.hslls.pitt.edu/medcalc/POSSUMScore.htm>

INTRAOPERATORIO

(24) Tiempo transcurrido entre el ingreso y la intervención: _____

(días /horas)

(Redondee la unidad de tiempo utilizada)

(25) Técnica anestésica:

☐ Anestesia intradural

☐ Anestesia epidural

☐ Anestesia general

☐ Bloqueo regional

☐ Combinación Especificar:

(26) Posición quirúrgica:

☐ Decúbito supino en mesa de tracción

☐ Decúbito lateral

☐ Otras Especificar _____

(27) Sueroterapia:

☐ Cristaloides : _____ ml

☐ Coloides: _____ ml

(28) Hemoderivados:

☐ CHematíes Volumen: _____ ml

☐ PFC Volumen: _____ ml

☐ Plaquetas Unidades: _____ U

☐ Otros: (marque el o los que corresponda/n)

☐ Crioprecipitados

☐ Factores específicos de coagulación

☐ Factor VII activado

☐ Complejo protrombínico

(29) Pérdida hemática estimada: _____ ml

(30) TAM mínima: _____ mmHg

(31) Hipotensión que requiera tratamiento farmacológico:

☐ Sí

☐ No

(32) FC máxima: _____ lx'

(33) FC mínima: _____ lx'

(34) Diuresis intraoperatoria total: _____ ml

(35) Tiempo quirúrgico total (desde el inicio de la tca anestésica hasta la salida de

Q): _____ (min)

POSTOPERATORIO URPA

(36) Tiempo de estancia en URPA: _____ (horas)

(37) Fluidoterapia URPA:

- ☐ Suero salino 0,9% Volumen: _____ ml
- ☐ Suero glucosalino Volumen: _____ ml
- ☐ Ringer Lactato Volumen: _____ ml
- ☐ Polielectrolítica Volumen: _____ ml
- ☐ Coloides Volumen: _____ ml

(38) Analgésicos URPA:

- ☐ AINE Especificar: _____ Dosis _____ mg
- ☐ Dipirona Dosis _____ mg
- ☐ Paracetamol Dosis _____ mg
- ☐ Tramadol Dosis _____ mg
- ☐ Cloruro mórfico Dosis _____ mg

(39) Antibióticos URPA:

- ☐ Sí Especificar: _____ Dosis _____ mg
- ☐ No

(40) Hipotensión que requiera tratamiento: (marcar el tratamiento/estrategia máximos)

- ☐ Carga de volumen
- ☐ Medicación en bolus
- ☐ Monitorización invasiva
- ☐ Perfusión fármacos vasoactivos

(41) Oliguria (<0,5ml/kg/h) URPA:

- ☐ Sí
 - ☐ Responde a carga de volumen
 - ☐ Monitorización invasiva
 - ☐ Se administran diuréticos
- ☐ No

(42) Hemoderivados (URPA):

- ☐ CHematíes Volumen: _____ ml
- ☐ PFC Volumen: _____ ml
- ☐ Plaquetas Unidades: _____ U
- ☐ Otros: (marque el o los que corresponda/n)

- ☐ Crioprecipitados
- ☐ Factor VII activado
- ☐ Complejo protrombínico

(43) Diuresis horaria:

Diuresis	1° hora	2° hora	3° hora	4° hora
ml/h				

(44): Temperatura axilar: _____ °C

(45) Controles analíticos:(rellenar las áreas sombreadas)

Tiempos	Llegada URPA*
Hb	
Cr	
Urea	
CK	
Bilirrubina T	
GOT	
GPT	
LDH	
Albúmina	
pH	
pCO2	
Bicst	
EB	

PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN*Día posoperatorio 1º***(46) Diuresis por turno:**

Diuresis	8-15	15-22	22-8
ml			

(47) Fluidoterapia planta 1:

- ☐ **Suero salino 0,9%** Volumen: _____ ml
☐ **Suero glucosalino** Volumen: _____ ml
☐ **Ringer Lactato** Volumen: _____ ml
☐ **Polielectrolítica** Volumen: _____ ml
☐ **Coloides** Volumen: _____ ml

(48 h) Hipotensión arterial que requiera tratamiento: (marcar el tratamiento/estrategia máximos)

- ☐ Carga de volumen
☐ Medicación en bolus
☐ Monitorización invasiva
☐ Perfusión fármacos vasoactivos

(49) Oliguria (< 250 cc por turno) planta 1:

- ☐ Sí
 - ☐ Responde a carga de volumen
 - ☐ Se administran diuréticos☐ No

(50) Hemoderivados (planta):

- ☐ CHematíes Volumen: _____ ml
☐ PFC Volumen: _____ ml
☐ Plaquetas Unidades: _____ U
☐ Otros: (marque el o los que corresponda/n)
 - ☐ Crioprecipitados
 - ☐ Factores específicos de coagulación
 - ☐ Factor VII activado
 - ☐ Complejo protrombínico

(51) Controles analíticos Planta 1: (a rellenar las áreas sombreadas)

Tiempos	12 h postoperatorias*	24 h posoperatorias*
Cr		
Urea		
CK		
*Bioquímica		

Día posoperatorio 2º

(52) Diuresis por turno:

Diuresis	8-15	15-22	22-8
ml			

(53) Fluidoterapia planta 2:

- ☐ Suero salino 0,9% Volumen: _____ ml/d
- ☐ Ringer Lactato Volumen: _____ ml/d
- ☐ Polielectrolítica Volumen: _____ ml/d
- ☐ Coloides Volumen: _____ ml/d

(54) Hipotensión que requiera tratamiento: (marcar el tratamiento/estrategia máximos)

- ☐ Carga de volumen
- ☐ Medicación en bolus
- ☐ Monitorización invasiva
- ☐ Perfusión fármacos vasoactivos

(55) Oliguria (< 250 cc por turno) planta 2:

- ☐ Sí
 - ☐ Responde a carga de volumen
 - ☐ Se administran diuréticos
- ☐ No

(56) Hemoderivados (planta):

- ☐ CHematíes Volumen: _____ ml

- ☐ PFC Volumen: _____ ml
- ☐ Plaquetas Unidades: _____ U
- ☐ Otros: (marque el o los que corresponda/n)
- ☐ Crioprecipitados
 - ☐ Factores específicos de coagulación
 - ☐ Factor VII activado
 - ☐ Complejo protrombínico

(57) Controles analíticos Planta 2: (a rellenar las áreas sombreadas)

Tiempos	48 h posoperatorias
Hb	
Cr	
Urea	
CK	
Bilirrubina T	
GOT	
GPT	
LDH	
Albúmina	
pH	
pCO ₂	
Bicst	
EB	

(58) Clasificación escala RIFLE: _____ (comparar creatinina basal respecto peor Cr de las 48 h postoperatorias)

	Criterio de FG	Criterio de diuresis
RISK	CrS aumenta x 1,5	< de 0,5 ml/Kg/h durante 6h
INJURY	CrS aumenta x 2	< de 0,5 ml/Kg/h durante 12 h
FAILURE	CrS aumenta x 3 o CrS de 4mg/dl si ha habido aumento de más de 0,5 mg/dl	< de 0,3 ml/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
LOSS	FRA persistente; pérdida completa de función renal que dura más de 4 semanas	
END STAGE	Estado de ERC terminal que dura más de 3 meses	

A evaluar al alta o deceso.

(59) Duración total del ingreso: _____ (días)

(60) Analgésicos durante el ingreso:

- ☐ AINE Especificar: _____
Dosis _____ mg Duración del tratamiento: _____ (días)
- ☐ Dipirona Dosis _____ mg Duración del tratamiento: _____
(días)
- ☐ Paracetamol Dosis _____ mg Duración del tratamiento: _____
(días)

(61) Antibióticos durante el ingreso:

- ☐ Sí Especificar: _____ Dosis _____ mg Duración del
tratamiento: _____ (días)
- ☐ No

(62) Administración de contraste yodado durante el ingreso (revisar radiología)

(63) Eventos:

- ☐ Reintervención por hemorragia (Especificar día postoperatorio _____)
- ☐ Reintervención por infección (Especificar día postoperatorio _____)
- ☐ Aumento de la presión intraabdominal
- ☐ Hemoperitoneo
 - ☐ Íleo o distensión intestinal
 - ☐ Ascitis
 - ☐ Peritonitis
- ☐ Complicación cardiovascular mayor (SCA, AVC, AIT...)

- ☐ Complicaciones respiratorias (hipoxemia, insuficiencia respiratoria, broncoespasmo, neumonía...)
- ☐ Sepsis
- ☐ Insuficiencia renal aguda (definida por el facultativo tratante, independientemente de clasificación AKIN o RIFLE)
- ☐ Otras complicaciones (pancreatitis, descompensación DM, desorientación...)
 - ☐ Especificar: _____
 - ☐ Especificar: _____
 - ☐ Especificar: _____
- ☐ Muerte por cualquier causa
 - ☐ Causa inmediata _____
 - ☐ Causa probable _____

Anexo 1. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica.

Estadio ERC	Descripción	FG ml/min/1,73m ²	Sinónimos	Clasificación según tratamiento
1	Daño renal con FG normal o elevado	> o = 90		Se añade una T si es receptor de trasplante*
2	Daño renal con FG levemente disminuido	60-98		
3	Moderada disminución del FG	30-59	Insuficiencia renal crónica moderada	
4	Severa disminución del FG	15-29	Insuficiencia renal crónica avanzada preterminal	Se añade una D si realiza diálisis**
5	Fallo renal	< 15	Uremia, Insuficiencia renal terminal	
TRS: tratamiento renal sustitutivo, *para cualquier estadio **para el estadio 5 Adaptado de K/DOQI y Kidney Int 2005; 67(6):2089-100.				

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA RABDOMIOLISIS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL TRAS CIRUGÍA DE LA FRACTURA DE CADERA

TÍTULO DEL ESTUDIO: ¿Existe relación entre el empeoramiento de la función renal durante el posoperatorio de la fractura proximal de fémur y los niveles de creatinquinasa?

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Silvia Fernández Mulero. Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Departamento de Anestesiología.
Teléfono de Contacto: 871 20 21 33

CENTRO: Hospital Son Llàtzer

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para el análisis de los datos médicos obtenidos durante su asistencia en el Hospital Son Llàtzer.

El objetivo de este documento es informarle sobre el estudio observacional en el cual se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears, de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si da su consentimiento para el uso de los datos médicos.

Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Si tiene alguna duda dirijase al Dr.....

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Este estudio consiste en recoger datos de su historia clínica y en la determinación de los niveles en sangre de una sustancia (creatinquinasa en plasma) que nos indica que existe muerte de células musculares (debido a la caída que produjo la fractura o a la intervención quirúrgica). Esta determinación se realiza con la misma muestra de sangre de los análisis habituales tras una fractura de cadera. Se llevará a cabo manteniendo la privacidad de los datos y de la identidad de los participantes. Se les asignará un número de participación consecutivo según el orden de inclusión en el estudio que no permita la identificación de los mismos. Los datos obtenidos de su historia clínica no podrán asociarse con sus datos personales. De esta manera se asegura la confidencialidad de los datos.

En el caso de que detectemos cifras anormalmente elevadas de dicha sustancia a la vez que problemas con la función del riñón, se realizará el tratamiento estándar, que consiste en la administración de dosis extra de sueros, con o sin bicarbonato. La eficacia y seguridad del tratamiento ofrecido está altamente probada. La participación en este estudio no consiste en prescribir un fármaco, suero o dosificación distintos a los habituales en caso de que no participara en este estudio. El objetivo es comparar su caso con el de otros pacientes de características similares. La participación o no participación en el estudio no afectará en ningún caso a su relación médico-paciente. Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento para la utilización de los datos en cualquier momento. Si usted decide revocar

su consentimiento, no se realizarán nuevas recogidas de datos, pero esta revocación no afectará a las realizadas hasta el momento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es intentar definir si hay diferencias en la función del riñón al alta entre los pacientes que tienen cifras normales de creatinquinasa y los que las tienen elevadas. La recogida de datos se llevará a cabo a través de los Informes (preoperatorio, operatorio, de anestesia, evolución, resultados de laboratorio, anotaciones de enfermería) que constan en su Historia Clínica Electrónica y a través de un formulario diseñado de forma específica para el estudio.

Al término del estudio sus datos quedarán reflejados como es habitual en cualquier paciente en la historia clínica.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Usted no asume ningún riesgo distinto frente a los pacientes que no participan; en todo caso puede beneficiarse de la detección más temprana de una potencial complicación de la caída/intervención.

Es posible que de la realización de este estudio se obtengan resultados que puedan tener trascendencia tanto para usted como para otros pacientes similares a usted. Usted puede renunciar a conocer estos resultados.

SEGURO

Dado que se trata de un estudio prospectivo observacional, no requiere contrato de póliza de seguros.

CONFIDENCIALIDAD

Sus datos serán tratados informáticamente y se incorporarán a un fichero automatizado de datos de carácter personal cuyo responsable es la Dra. Fernández Mulero del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital de Son Llàtzer.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones como pueden ser la existencia de urgencia médica o requerimiento legal.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Sus datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica, requerimiento de la administración sanitaria o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros y a otros países, previa notificación a la Agencia Española de Protección de Datos, los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá gasto adicional frente a la no participación del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO DE LOS DATOS MÉDICOS DE MI HISTORIA CLÍNICA

Para análisis de los datos obtenidos durante el ingreso por fractura de cadera de forma anónima y codificada (incluye la realización de determinaciones analíticas extra de creatinquinasa y mioglobina):

Yo (nombre y apellidos)

.....

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado con:(nombre del investigador)
- ☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ☐ Comprendo que el estudio no implica un cambio en mi medicación distinto al que se llevaría a cabo si no participara en él.
- ☐ Comprendo que se trata de analizar los datos médicos que habitualmente se obtienen en cualquier consulta de la Unidad de Dolor Crónico.
- ☐ Puedo solicitar el no uso de mis datos médicos:
 - 1º Cuando quiera
 - 2º Sin tener que dar explicaciones.
 - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- ☐ Comprendo que si decido retirarme del estudio los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados.
- ☐ Comprendo que tengo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a mis datos de carácter personal de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.
- ☐ Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:



Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

	Fichero de titularidad privada SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN Confirmación de la recepción de la notificación en la AEPD	
---	---	---

Tipo de solicitud Actuación sobre el fichero INSCRIPCIÓN DE CREACIÓN DE FICHERO ESTUDIO PROSPECTIVO CK-FR-FXC	Datos de registro de entrada (A consignar en la Agencia Española de Protección de Datos).
---	--

Soporte de la solicitud y modo de presentación: **INTERNET SIN FIRMA** Número del envío: **44197493A1792010195744**

0 Persona física que actúa en representación del responsable del fichero ante la AEPD

Datos del responsable del fichero (del Apartado 1)	
Razón Social o Nombre y Apellidos	CIF / NIF
SILVIA FERNANDEZ MULERO	44197493A

Declarante		
Nombre	Primer Apellido	Segundo Apellido
SILVIA	FERNANDEZ	MULERO
NIF	Cargo o condición del firmante en relación con el responsable del fichero	
44197493A	EL MISMO	

Dirección a efectos de notificación			
Nombre y apellidos o Razón social			
SILVIA FERNANDEZ MULERO			
Dirección postal			
CARRETERA DE MANACOR KM 4			
Localidad	Código Postal	Provincia	País
PALMA DE MALLORCA	07198	ILLES BALEARS	ESPAÑA
Teléfono	Fax	Correo electrónico	
871202133	971906870	sfernandez@hsil.es	
Medio de notificación			
CORREO POSTAL			

De conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, solicito la inscripción en el Registro General de Protección de Datos del fichero de datos de carácter personal al que hace referencia el presente formulario de notificación. Asimismo, bajo mi responsabilidad manifiesto que dispongo de representación suficiente para solicitar la inscripción de este fichero en nombre del responsable del fichero y que éste está informado del resto de obligaciones que se derivan de la LOPD. Igualmente, declaro que todos los datos consignados son ciertos y que el responsable del fichero ha sido informado de los supuestos legales que habilitan el tratamiento de datos especialmente protegidos, así como la cesión y la transferencia internacional de datos.

La Agencia Española de Protección de Datos podrá requerir que se acredite la representación de la persona que formula la presente notificación.

En **PALMA DE MALLORCA** a **17** de **SEPTIEMBRE** de **2010**

Firma de la persona que efectúa la notificación

☒ Conocimiento de los deberes del declarante

En cumplimiento del artículo 5 de la Ley 15/1999, por el que se regula el derecho de información en la recogida de los datos, se advierte de los siguientes extremos: Los datos de carácter personal, que pudieran constar en esta notificación, se incluirán en el fichero de nombre "Registro General Protección de Datos", creado por Resolución del Director de la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) de fecha 28 de abril de 2006, (B.O.E. nº117) por la que se crean y modifican los ficheros de datos de carácter personal existentes en la AEPD. La finalidad del fichero es velar por la publicidad de la existencia de los ficheros que contengan datos de carácter personal con el fin de hacer posible el ejercicio de los derechos de información, oposición, acceso, rectificación y cancelación de los datos. Los datos relativos a la persona física que presenta la notificación de ficheros y solicita su inscripción en el Registro General de Protección de Datos se utilizarán en los términos previstos en los procedimientos administrativos que sean necesarios para la tramitación de la correspondiente solicitud y posteriores comunicaciones con la AEPD. Tendrán derecho a acceder a sus datos personales, rectificarlos o, en su caso, cancelarlos en la AEPD, órgano responsable del fichero.

En caso de que en la notificación deban incluirse datos de carácter personal, referentes a personas físicas distintas de la que efectúa la solicitud o del responsable del fichero, deberá, con carácter previo a su inclusión, informarse de los extremos contenidos en el párrafo anterior.

EJEMPLAR PARA PRESENTAR EN LA AEPD



44197493A1792010195744

Comissió d'Investigació	Informe d'Avaluació d'Estudi	
F. H. Son Llàtzer	Fecha: 28/07/2010	

En su reunión del día 28 de julio de 2010, la Comisión de Investigación acuerda informar favorablemente para el desarrollo del siguiente estudio:

Título: ¿existe relación entre el empeoramiento de la función renal durante el postoperatorio de la fractura proximal de fémur y los niveles de creatinquinasa?

Promotor e Investigador principal en el centro: Silvia Fernández Mulero.

Investigador principal: Silvia Fernández Mulero (Servicio de Anestesiología y Reanimación, Fundación Hospital Son Llàtzer).

El presente trabajo presentado por Silvia Fernández Mulero se trata de un estudio prospectivo observacional cuyo objetivo es determinar si existe relación entre los niveles aumentados de creatinquinasa plasmática, secundarios a rotodomicilis traumática y postquirúrgica, y el empeoramiento de la función renal que se observa en el postoperatorio de la fractura proximal de fémur.

La única subsanación a realizar es adjuntar al proyecto los siguientes documentos: documento de conformidad de los servicios implicados del hospital, documento de conformidad de los investigadores/colaboradores involucrados en el estudio y declaración de confidencialidad de protección de datos.

Tras su evaluación, la Comisión de Investigación del Hospital Son Llàtzer emite el presente informe favorable para que conste a efectos de valoración de inicio del estudio en este centro sanitario y presentación en el CEC-3.

En Palma, a 28 de julio de 2010.


Fdo.: Joan Bargañá Leonart
 Presidente de la Comisión de Investigación


Fdo.: Mercedes García Casallo
 Secretaria suplente de la Comisión de Investigación

Facultad PMD
F. H. Son Llàtzer
Comissió d'Investigació
Página 1 de 1
2010-07-28 11:14:00 Fdo.: Mercedes García Casallo



Dra. Silvia Fernández Mulero
servicio de anestesia
Hospital Son Llàtzer

Palma, 27 de octubre de 2010

El Comité Ético de Investigación Clínica de les Illes Balears, en su reunión 09/10 de día 27 de octubre de 2010, evaluó el estudio prospectivo observacional Nº IB 1460/10 PI, denominado **¿EXISTE RELACION ENTRE EL EMPEORAMIENTO DE LA FUNCION RENAL DURANTE EL POSTOPERATORIO DE LA FRACTURA PROXIMAL DE FEMUR Y LOS NIVELES DE CREATINQUINASA?** de la investigadora principal Dra. Silvia Fernández Mulero del servicio de anestesia del Hospital Son Llàtzer.

Una vez presentado y evaluado, este Comité acuerda solicitar a la investigadora las aclaraciones que figuran en el anexo adjunto.

Lo que le comunica a los efectos oportunos.

Atentamente,

Isabel Mª Borrás Rosselló
Secretaria en funciones del CEIC Illes Balears



Dra. Silvia Fernández Mulero
servicio de anestesia
Hospital Son Llàtzer

Palma, 23 de febrero de 2011

El Comité Ético de Investigación Clínica de les Illes Balears, en su reunión 02/11 de día 23 de febrero de 2011, evaluó las aclaraciones del estudio N° IB 1460/10, denominado **¿EXISTE RELACION ENTRE EL EMPEORAMIENTO DE LA FUNCION RENAL DURANTE EL POSTOPERATORIO DE LA FRACTURA PROXIMAL DE FEMUR Y LOS NIVELES DE CREATINQUINASA?** de la investigadora principal Dra. Silvia Fernández Mulero del servicio de anestesia del Hospital Son Llàtzer. **Estudio prospectivo observacional.**

Una vez presentadas y evaluadas este Comité acuerda emitir informe favorable.

Lo que le comunica a los efectos oportunos.

Atentamente,

ILLES BALEARS
Conselleria de Salut i Consum

Isabel Mª Borrás Rosselló
Secretaria en funciones del CEIC Illes Balears

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortiz J, Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna* 2002;19(8):389-95.
2. Donald IP, Bulpitt CJ. The prognosis of falls in elderly people living at home. *Age Ageing* 1999;28(2):121-5.
3. Foss NB, Kehlet H. Mortality analysis in hip fracture patients: Implications for design of future outcome trials. *Br J Anaesth* 2005;94(1):24-9.
4. Daabiss M. American society of anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth* 2011;55(2):111.
5. Mohamed K, Copeland GP, Boot DA, Casserley HC, Shackleford IM, Sherry PG, Stewart GJ. An assessment of the POSSUM system in orthopaedic surgery. *Bone Joint J* 2002;84(5):735-9.
6. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: Prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med* 2010;152(1):26-35.
7. Parker MJ, Palmer CR. A new mobility score for predicting mortality after hip fracture. *Bone Joint J* 1993;75(5):797-8.
8. Wiles MD, Moran CG, Sahota O, Moppett IK. Nottingham hip fracture score as a predictor of one year mortality in patients undergoing surgical repair of fractured neck of femur. *Br J Anaesth* 2011, Apr;106(4):501-4.
9. Corcoran T, Emma Joy Rhodes J, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: A stratified meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;114(3):640.
10. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: Results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010;14(3):R118.
11. Donati A, Loggi S, Preiser J-C, Orsetti G, Munch C, Gabbanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *CHEST* 2007;132(6):1817-24.

12. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2002;88(1):65-71.
13. Price JD, Sear JJ, Venn RR. Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003004.
14. Azevedo VLF, Silveira MAS, Santos JN, Braz JRC, Braz LG, Módolo NSP. Postoperative renal function evaluation, through RIFLE criteria, of elderly patients who underwent femur fracture surgery under spinal anesthesia. *Ren Fail* 2008;30(5):485-90.
15. Bennet SJ, Berry OM, Goddard J, Keating JF. Acute renal dysfunction following hip fracture. *Injury* 2010, Apr;41(4):335-8.
16. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005, Nov;16(11):3365-70.
17. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3):R73.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure--definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004;8(4):1.
19. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1597-605.
20. Lassnigg A, Schmid E, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008;36(4):1129-37.

21. Zhou J, Liu Y, Tang Y, Liu F, Zhang L, Zeng X, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and cys-c criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol* 2016;48(1):125-32.
22. Oberbauer R. Biomarkers-a potential route for improved diagnosis and management of ongoing renal damage. *Transplant Proc* 2008, Dec;40(10 Suppl):S44-7.
23. Panizo N, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Moreno JA. Molecular mechanisms and novel therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res* 2015;40(5):520-32.
24. Kumbhare D, Parkinson W, Dunlop B. Validity of serum creatine kinase as a measure of muscle injury produced by lumbar surgery. *J Spinal Disord Tech* 2008, Feb;21(1):49-54.
25. El-Abdellati E, Eyselbergs M, Sirimsi H, Hoof VV, Wouters K, Verbrugghe W, Jorens PG. An observational study on rhabdomyolysis in the intensive care unit. Exploring its risk factors and main complication: Acute kidney injury. *Ann Intensive Care* 2013;3(1):1-8.
26. Safari S, Yousefifard M, Hashemi B, Baratloo A, Forouzanfar MM, Rahmati F, et al. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2016;20(2):153-61.
27. Poels PJE, Gabreels FJM. Rhabdomyolysis: A review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95(3):175-92.
28. Omar AS, Ewila H, Aboulnaga S, Tuli AK, Singh R. Rhabdomyolysis following cardiac surgery: A prospective, descriptive, single-center study. *Biomed Res Int* 2016;2016:7497936.
29. Chen C-Y, Lin Y-R, Zhao L-L, Yang W-C, Chang Y-J, Wu H-P. Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in the ED. *Am J Emerg Med* 2013;31(7):1062-6.
30. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1692-702.

31. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the kidney disease improving global outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(5):848-54.
32. Ulucay C, Eren Z, Kaspar EC, Ozler T, Yuksel K, Kantarci G, Altintas F. Risk factors for acute kidney injury after hip fracture surgery in the elderly individuals. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2012;3(4):150-6.
33. Marty P, Ferre F, Labaste F, Jacques L, Luzzi A, Conil J-M, et al. The doppler renal resistive index for early detection of acute kidney injury after hip fracture. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35(6):377-82.
34. Hong SE, Kim TY, Yoo JH, Kim JK, Kim SG, Kim HJ, Song YR. Acute kidney injury can predict in-hospital and long-term mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *PLoS One* 2017;12(4):e0176259.
35. Comfere T, Sprung J, Kumar MM, Draper M, Wilson DP, Williams BA, et al. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. *Anesth Analg* 2005;100(3):636-44.
36. Kheterpal S, Khodaparast O, Shanks A, O'Reilly M, Tremper KK. Chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy combined with diuretic therapy is associated with increased episodes of hypotension in noncardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(2):180-6.
37. Morrison RS, Siu AL. Medical consultation for patients with hip fracture. In: *Uptodate* Waltham, MA 2016.
38. Johansen A, Wakeman R, Boulton C, Plant F, Roberts J, Williams A. National hip fracture database: National report 2013. Clinical Effectiveness and Evaluation Unit at the Royal College of Physicians 2013.
39. White SM, Mopett IK, Griffiths R, Johansen A, Wakeman R, Boulton C, et al. Secondary analysis of outcomes after 11,085 hip fracture operations from the prospective UK anaesthesia sprint audit of practice (ASAP-2). *Anaesthesia* 2016;71(5):506-14.
40. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1(1):CD007594.pub3.

41. Coburn M, Sanders R, Neuman M, Rossaint R, Matot I. We may have improved but we must get better still: The never-ending story of the elderly with fractured neck of femur. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(3):115-7.
42. Kistler EA, Nicholas JA, Kates SL, Friedman SM. Frailty and short-term outcomes in patients with hip fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2015;6(3):209-14.
43. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752-62.
44. Lin H-S, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: A systematic review. *BMC Geriatrics* 2016;16(1):157.
45. Garutti Martínez I, de Nadal Clanchet M, Schiraldi R, Acosta Villegas F, Aldecoa Santullano C. Clinical guidelines for perioperative hemodynamic optimization in adult patients during non-cardiac surgery. 1 ed. Cryre Marketing Solutions; 2015.
46. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, Palmer CR, Hyder A, Laxton CE, et al. Differences in mortality after fracture of hip: The east anglian audit. *BMJ* 1995;310(6984):904-8.
47. Laxton C, Freeman C, Todd C. Morbidity at 3 months after hip fracture: Data from the east anglian audit. *Health Trends* 1997;29(2):55-60.
48. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183(6):630-41.
49. Lee DJ, Elfar JC. Timing of hip fracture surgery in the elderly. *Ger Orthop Surg Rehabil* 2014;5(3):138-40.
50. Vertelis A, Robertsson O, Tarasevicius S, Wingstrand H. Delayed hospitalization increases mortality in displaced femoral neck fracture patients. *Acta Orthop* 2009;80(6):683-6.
51. Hamlet WP, Lieberman JR, Freedman EL, Dorey FJ, Fletcher A, Johnson EE. Influence of health status and the timing of surgery on mortality in hip fracture patients. *Am J Orthop (Belle Mead, NJ)* 1997;26(9):621-7.
52. Moran CG, Wenn RT, Sikand M, Taylor AM. Early mortality after hip fracture: Is delay before surgery important? *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(3):483-9.

53. Suso S, Prat S, Fernández-Valencia JA. Actitud práctica ante el anciano con fractura del tercio proximal de fémur. *Hosp Pract* 2002;1(5):48-58.
54. Hefley WF, Nelson CL, Puskarich-May CL. Effect of delayed admission to the hospital on the preoperative prevalence of deep-vein thrombosis associated with fractures about the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(4):581-3.
55. Perez JV, Warwick DJ, Case CP, Bannister GC. Death after proximal femoral fracturean autopsy study. *Injury* 1995;26(4):237-40.
56. Roche JJW, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: Prospective observational cohort study. *BMJ* 2005;331(7529):1374.
57. Wright DM, Blanckley S, Stewart GJ, Copeland GP. The use of orthopaedic POSSUM as an audit tool for fractured neck of femur. *Injury* 2008;39(4):430-5.
58. Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998;279(3):199-205.
59. Foss NB, Kehlet H. Hidden blood loss after surgery for hip fracture. *Bone Joint J* 2006;88(8):1053-9.
60. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL. Higher hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion* 2003;43(12):1717-22.
61. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007;107(6):892-902.
62. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgeryresults from a national data set. *Anesthesiology* 2009;110(3):505-15.
63. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13(3):R79.

64. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100(10):1043-9.
65. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: Randomised controlled trial. *BMJ* 1997;315(7113):909-12.
66. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009, Jun;37(6):2079-90.
67. Cittanova M-L, Zubicki A, Savu C, Montalvan C, Nefaa N, Zaier K, et al. The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. *Anesth Analg* 2001;93(5):1111-5.
68. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009;119(4):495-502.
69. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Investigators RBICS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery a multicenter cohort study. *Circulation* 2008;117(4):478-84.
70. Godin M, Kao Y-TC, Macedo E, Mehta RL. Anemia is a risk factor for development of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(supplement):108A.
71. Patrick BN, Rivey MP, Allington DR. Acute renal failure associated with vancomycin- and tobramycin-laden cement in total hip arthroplasty. *Ann Pharmacother* 2006, Nov;40(11):2037-42.
72. Gómez Carracedo A, Baztán Cortés JJ. [Renal function evaluation methods in the elderly: Reliability and clinical implications]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009;44(5):266-72.
73. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67(6):2089-100.

74. White SM, Rashid N, Chakladar A. An analysis of renal dysfunction in 1511 patients with fractured neck of femur: The implications for peri-operative analgesia. *Anaesthesia* 2009, Oct;64(10):1061-5.
75. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(6):509-14.
76. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):1.
77. Gaínza de los Ríos FJ. Insuficiencia renal aguda. *Nefrología* 2012;7:pub1.ed80.chapter2803.
78. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70.
79. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009, Sep;24(9):2739-44.
80. Candela-Toha AM, Recio-Vazquez M, Delgado-Montero A, del Rey JM, Muriel A, Liano F, Tenorio T. The calculation of baseline serum creatinine overestimates the diagnosis of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nefrologia* 2012;32(1):53-8.
81. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009, Jul 2;361(1):62-72.
82. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;148(7):1553-7.
83. Maggi G, Quinteros Hinojosa F, Villagran MJ, Guasch Arevalo E, Gilsanz Rodriguez F. Renal replacement therapy in acute kidney failure due to rhabdomyolysis. [Electronic] *Case Rep Crit Care* 2012;2012(article ID 603849).
84. Naka T, Jones D, Baldwin I, Fealy N, Bates S, Goehl H, et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: A case report. *Crit Care* 2005;9(2):R90.

85. Polderman KH. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Int J Artif Organs* 2004;27(12):1030-3.
86. Davidas J, Roullit S, Dubist J, Manchon M, Buet G, Besson L, Bansillon V. CPK and blood and urinary myoglobin levels after prolonged knee-chest position for surgery for spondylolisthesis [etude des créatine-phosphokinases et de la myoglobine sanguine et urinaire après intervention en position genu-pectorale prolongée pour cure de spondylolisthésis]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986;5:31-4.
87. Méndez BM, Martín SJ, Pino MJ, Rodríguez NA. Rhabdomyolysis and acute kidney failure after an orthopedic intervention. *An Esp Pediatr* 1996;44(4):385.
88. Palmer SH, Graham G. Tourniquet-induced rhabdomyolysis after total knee replacement. *Ann R Coll Surg Engl* 1994, Nov;76(6):416-7.
89. Sheth NP, Sennett B, Berns JS. Rhabdomyolysis and acute renal failure following arthroscopic knee surgery in a college football player taking creatine supplements. *Clin Nephrol* 2006;65:134-7.
90. Doumas BT, Hause LL, Simuncak DM, Breitenfeld D. Differences between values for plasma and serum in tests performed in the Ektachem 700 XR analyzer, and evaluation of plasma separator tubes (PST). *Clin Chem* 1989;35(1):151-3.
91. Strasinger SK, Di Lorenzo MS. Análisis de orina y de los líquidos corporales. Ed. Médica Panamericana; 2010.
92. Bjorgul K, Novicoff WM, Saleh KJ. American society of anesthesiologist physical status score may be used as a comorbidity index in hip fracture surgery. *J Arthroplasty* 2010;25(6):134-7.
93. Young W, Seigne R, Bright S, Gardner M. *N Z med J* (online) 2006;119(1234): Accessed 20 January 2017.
94. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE classification for acute kidney injury definition. *Am J Surg* 2009, Jul;198(1):152-3.
95. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, Schaff HV. Clinical accuracy of RIFLE and acute kidney injury network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011;15(1):R16.

96. Odden MC, Shlipak MG, Tager IB. Serum creatinine and functional limitation in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; Mar;64(3):370-6.
97. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol* 2012;35(4):349-55.
98. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34(7):1913-7.
99. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, et al. North east italian prospective hospital renal outcome survey on acute kidney injury (neiphos-aki): Targeting the problem with the RIFLE criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):418-25.
100. Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, Hess PJ, Klodell CT, Ejaz AA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(6):1554-61.
101. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35(8):1837-43.
102. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira, Neves J, et al. Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care* 2007;11(2):408.
103. Chen Y-C, Jenq C-C, Tian Y-C, Chang M-Y, Lin C-Y, Chang C-C, et al. RIFLE classification for predicting in-hospital mortality in critically ill sepsis patients. *Shock* 2009;31(2):139-45.
104. Levy MM, Macias WL, Vincent J-L, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(10):2194-201.
105. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, e Silva ZC, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: A comparison between the RIFLE and the acute kidney injury network classifications. *Crit Care* 2008;12(4):R110.
106. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1569-74.

107. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: A comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg* 2010;90(6):1939-43.
108. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-84.
109. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in finnish intensive care units: The FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013;39(3):420-8.
110. Wang HE, Jain G, Glassock RJ, Warnock DG. Comparison of absolute serum creatinine changes versus kidney disease: Improving global outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(6):1447-54.
111. Mizuno T, Sato W, Ishikawa K, Shinjo H, Miyagawa Y, Noda Y, et al. KDIGO (kidney disease: Improving global outcomes) criteria could be a useful outcome predictor of cisplatin-induced acute kidney injury. *Oncology* 2012;82(6):354-9.
112. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, Murray PT. A comparison of traditional and novel definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of acute kidney injury for the prediction of outcomes in acute decompensated heart failure. *Cardiorenal Med* 2013;3(1):26-37.
113. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: A comparison between KDIGO and RIFLE criteria. *PLoS One* 2013;8(7):e69998.
114. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller G-P, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to risk/injury/failure/loss/end-stage, acute kidney injury network, and kidney disease: Improving global outcomes classifications. *J Crit Care* 2013;28(4):389-96.
115. Cañamás MTT, Álvarez CG, Mendiola NR, García FL. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus* 2010;3(2).

116. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: An in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):254-73.
117. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th acute dialysis quality initiative consensus conference. *Kidney Int* 2014, Mar;85(3):513-21.
118. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Int Emerg Med* 2007;2(3):210-8.
119. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996;49(2):314-26.
120. Kasaoka S, Todani M, Kaneko T, Kawamura Y, Oda Y, Tsuruta R, Maekawa T. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. *J Crit Care* 2010;25(4):601-4.
121. Paz JRD, Macola YV, Osoria L. La mioglobina como marcador del infarto agudo del miocardio en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Latinoamer Patol Clin* 2013;60(1):25-32.
122. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Mänttari M. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: Implications for follow-up. *Crit Care Med* 2002;30(10):2212-5.
123. Mikkelsen TS, Toft P. Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(6):859-64.
124. Lippi G, Plebani M. Serum myoglobin immunoassays: Obsolete or still clinically useful? *Clin Chem Lab Med* 2016;54(10):1541-3.
125. Brewster LM, Mairuhu G, Sturk A, van Montfrans GA. Distribution of creatine kinase in the general population: Implications for statin therapy. *Am Heart J* 2007, Oct;154(4):655-61.
126. Porter CJ, Moppett IK, Juurlink I, Nightingale J, Moran CG, Devonald MA. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: Prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. *BMC Nephrology* 2017;18(1):20.

127. Hobson C, Singhanian G, Bihorac A. Acute kidney injury in the surgical patient. *Crit Care Clin* 2015;31(4):705-23.
128. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoohi A, Pulford EC, Doree C, Murphy MF, Stanworth S. Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Libr* 2015.
129. Zhang L, Yin P, Lv H, Long A, Gao Y, Zhang L, Tang P. Anemia on admission is an independent predictor of long-term mortality in hip fracture population: A prospective study with 2-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(5).
130. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med* 2013, Oct;173(19):1821-7.
131. Molnar AO, Coca SG, Devereaux PJ, Jain AK, Kitchlu A, Luo J, et al. Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011, May;22(5):939-46.
132. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Bellandi F. Statin treatment before percutaneous coronary intervention. *J Thorac Dis* 2013;5(3):335-42.
133. Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJA. Beneficial effects of statins on the kidney: The evidence moves from mouse to man. *Nephrol Dial Transplant* 2004, May;19(5):1032-6.
134. Kimmel LA, Wilson S, Janardan JD, Liew SM, Walker RG. Incidence of acute kidney injury following total joint arthroplasty: A retrospective review by RIFLE criteria. *Clin Kidney J* 2014;7(6):546-51.
135. Suarez-de-la-Rica A, Anillo V, Montero A, Hernandez-Gancedo C, Lopez-Tofiño A, Gilsanz F, Maseda E. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients with complicated intra-abdominal infection. *J Crit Care* 2017;38:104-8.
136. Muluk V, Macpherson DS. In: UpToDate 2011: Accessed 10 March 2017.
137. Cheung CM, Ponnusamy A, Anderton JG. Management of acute renal failure in the elderly patient: A clinician's guide. *Drugs Aging* 2008;25(6):455-76.

138. Calvert S, Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Perioper Med* 2012;1(1):6.
139. Bjerregaard LS, Jorgensen CC, Kehlet H. Serious renal and urological complications in fast-track primary total hip and knee arthroplasty; a detailed observational cohort study. *Minerva Anestesiol* (electronic) 2016.
140. Warth LC, Noiseux NO, Hogue MH, Klaassen AL, Liu SS, Callaghan JJ. Risk of acute kidney injury after primary and revision total hip arthroplasty and total knee arthroplasty using a multimodal approach to perioperative pain control including ketorolac and celecoxib. *J Arthroplasty* 2016;31(1):253-5.
141. Aveline C, Leroux A, Vautier P, Cognet F, Le Hetet H, Bonnet F. [Risk factors for renal dysfunction after total hip arthroplasty]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009, Sep;28(9):728-34.
142. Ferguson KB, Winter A, Russo L, Khan A, Hair M, MacGregor MS, Holt G. Acute kidney injury following primary hip and knee arthroplasty surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2016;99(4):1-6.
143. Chou C-I, Shih C-J, Chen Y-T, Ou S-M, Yang C-Y, Kuo S-C, Chu D. Adverse effects of oral nonselective and cyclooxygenase-2-selective nsoids on hospitalization for acute kidney injury: A nested case--control cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(9):1-5.
144. Garcia Camin RM, Cols M, Leonel Chevarria J, García Osuna R, Carreras M, García Lisbona J, Coderch J. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES: "La triple whammy". *Nefrología* 2015;35(2):197-206.
145. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE. NICE clinical guidelines 2013: Accessed 20 February 2017.
146. Morden A, Horwood J, Whiting P, Savovic J, Tomlinson L, Blakeman T, et al. The risks and benefits of patients temporarily discontinuing medications in the event of an intercurrent illness: A systematic review protocol. *Syst Rev* 2015;4(1):139.
147. Williams A, Boulton C, Plant F. ASAP report. National Hip Fracture Database Anaesthesia Sprint Audit of Practice 2014 2014.

148. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a triple low of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012;116(6):1195-203.
149. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013;119(3):507-15.
150. Neuman MD, Rosenbaum PR, Ludwig JM, Zubizarreta JR, Silber JH. Anesthesia technique, mortality, and length of stay after hip fracture surgery. *JAMA* 2014;311(24):2508-17.
151. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Libr* 2016.
152. Guillermo Buguedo T. [Internet] <i>pontificia universidad católica de chile facultad de medicina programa de medicina intensiva apuntes de medicina intensiva</i> 1998: Accessed 15 February 2017.
153. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358(2):125-39.
154. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Libr* 2013.
155. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. <l>crystalloids vs. Colloids: KO at the twelfth round?</l>. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
156. Shaw AD, Kellum JA. The risk of AKI in patients treated with intravenous solutions containing hydroxyethyl starch. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(3):497-503.
157. AC EMAPRACPR. Hydroxyethyl-starch solutions (HES) no longer to be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients HES will be available in restricted patient populations. WC500162428.pdf .
158. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg* 2013;116(1):35-48.

159. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, Pearse RM. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with iv 6% hydroxyethyl starch use: Systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112(1):25-34.
160. Moppett IK, Parker M, Griffiths R, Bowers T, White SM, Moran CG. Nottingham hip fracture score: Longitudinal and multi-centre assessment. *Br J Anaesth* 2012;109(4):546-50.
161. Mas YB, Montalvo JIG, Soler PA, Alarcón MTA. Guías clínicas de fractura de cadera. Comparación de sus principales recomendaciones. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012;47(5):220-7.
162. Ramanathan TS, Moppett IK, Wenn R, Moran CG. POSSUM scoring for patients with fractured neck of femur. *Br J Anaesth* 2005, Apr;94(4):430-3.